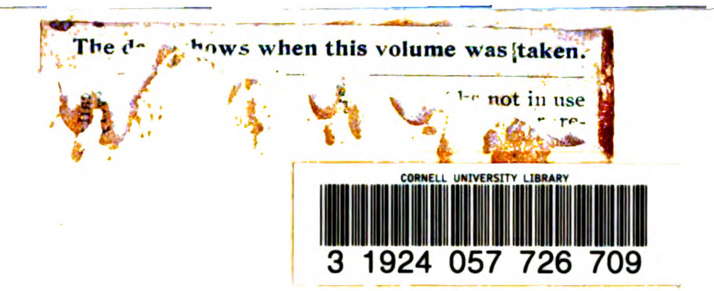



The d… hows when this volume was taken.
…not in use
…re-
CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 726 709

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

VIERZIGSTER BAND.

MIT 21 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 5 TAFELN.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1898.

Inhalt des vierzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 28. October 1897).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 9. December 1897).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 8. Februar 1898).

I.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Strassburg.

Kann der Zuckergehalt des normalen Harnes durch einseitige Ernährungsweise und andere noch in den Bereich des Physiologischen fallende Bedingungen zu höheren Graden gesteigert werden?

Von

Dr. Ludolf Breul.

Die alte Streitfrage, ob Traubenzucker ein normaler Bestandtheil des Harnes sei, ist in jüngster Zeit endgültig entschieden worden. Ermöglicht wurde dieses durch die Entdeckung Emil Fischer's[1]), dass die Zuckerarten mit Phenylhydrazin wohlcharakterisirte, in Wasser schwer lösliche Verbindungen — Osazone — liefern. Nachdem bereits Schilder[2]) aus normalem Harn Krystalle gewonnen hatte, die denen des Phenylglucosazons ähnlich waren, lieferte Moritz[3]) den ersten unanfechtbaren Beweis für die Anwesenheit von Traubenzucker im normalen Harn, indem er aus grösseren Harnmengen, von verschiedenen gesunden jüngeren Individuen stammend, zuerst ein Bleisaccharat und aus der durch Zerlegung desselben gewonnenen Flüssigkeit mit Phenylhydrazin eine Substanz darstellte, die dem Phenylglucosazon völlig glich und den für dasselbe charakteristischen Schmelzpunkt (204°) zeigte.

Neuerdings hat Baisch[4]) in dem aus normalem Harn nach Baumann's[5]) Methode mittelst Benzoylchlorid ausgefällten Benzoë-

1) Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. Ber. der deutsch. chem. Ges. Bd. XVII. S. 579. 1884.

2) Ein Beitrag zur Frage über den Zuckergehalt des normalen menschlichen Harnes. Wiener med. Blätter. 1886. Nr. 13.

3) Ueber die Kupferoxyd reducirenden Substanzen des Harnes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XLVI. S. 217. 1890.

4) Ueber die Natur der Kohlehydrate des normalen Harns. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XIX. S. 339. 1894.

5) Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern. Ber. der deutsch. chem. Ges. Bd. XIX. S. 3218. 1886.

säureestergemisch durch Verseifen mit Natriumäthylat ein Kohlehydrat isolirt, das alle Reactionen des Traubenzuckers gab und mit Phenylhydrazin ein Osazon lieferte, das nach Schmelzpunkt- und Stickstoffbestimmung als Phenylglucosazon bestimmt werden konnte. Baisch hat zahlreiche Harne einzeln in dieser Weise verarbeitet und in keinem Falle ein negatives Resultat erhalten.

Die Anwesenheit von Traubenzucker im normalen Harn ist also, wie Baisch mit Recht bemerkt, mit einer Sicherheit bewiesen, dass ein Zweifel daran nicht mehr zulässig ist.

Ueber die Menge des im normalen Harn enthaltenen Traubenzuckers gehen die Ansichten sehr weit auseinander. Ich will nur einige der widersprechendsten hier zusammenstellen.

Während Hoppe-Seyler[1]) angiebt, dass der normale Harn im Mittel 0,09 Proc. Traubenzucker enthalte, hält Moritz[2]) die Differenzen des Reductionsvermögens, die eine Reihe von normalen Harnen vor und nach der Einwirkung von Hefe zeigte — dieselben entsprechen einem Traubenzuckergehalt von 0,01—0,04 Proc., in einem Falle von 0,07 Proc. —, für viel zu hoch, um sie auf Traubenzucker beziehen zu können, und Seegen[3]) glaubt bewiesen zu haben, dass der normale Harn nicht 0,01 Proc. Traubenzucker enthalten könne.

Diese Behauptung Seegen's stützt sich darauf, dass die von ihm angegebene sogenannte Kohlenprobe in normalem Harn niemals positiv ausfalle, während sie deutlich positiv ausfallen soll, wenn man dem Harn 0,01 Proc. Traubenzucker zusetzt. Die wenigen Angaben, die ich bei anderen Autoren über die Seegen'sche Probe gefunden habe, stimmen darin überein, dass an der von Seegen behaupteten Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit seiner Probe sehr Vieles fehlt (Rosenfeld[4]), Jolles[5])).

Quantitative Bestimmungen liegen nur in geringer Anzahl vor.

Pavy[6]) giebt an, dass der normale Harn 0,05 Proc. oder etwas mehr als 0,05 Proc. Traubenzucker enthalte.

Die Methode, auf die sich diese Angabe stützt, kann nicht einwandfrei erscheinen. Pavy fällte den Harn mit basisch essigsaurem Blei aus und bezog das Reductionsvermögen des Filtrates auf Traubenzucker. Bei einem derartigen Verfahren wird ein Theil des Traubenzuckers aus-

1) Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 6. Aufl. 1893. S. 60.

2) l. c. S. 229.

3) Diabetes mellitus. 3. Aufl. 1893. S. 51.

4) Die Diagnose des Diabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1888. S. 451.

5) Erfahrungen über den Werth der meist gebrauchten Proben für den Nachweis von Zucker im Harn. Centralbl. f. innere Medicin. Bd. XV. S. 1025. 1894.

6) Physiologie der Kohlehydrate. Deutsch von Grube. 1895. S. 178.

gefällt [1]), und dafür, dass durch basisch essigsaures Blei alle anderen reducirenden Substanzen entfernt werden, liegt kein Anhaltspunkt vor.

v. Udranszky [2]) und Luther [3]) stellten Untersuchungen über die Gesammtkohlehydratausscheidung bei gesunden Menschen mittelst der quantitativen Furfurolreaction an. Der letztere suchte auch den Traubenzuckergehalt normaler Harne zu ermitteln, indem er die Reaction vor und nach dem Gähren anwandte. Die untersuchten Harne — von Personen verschiedenen Alters und von verschiedenen Tageszeiten stammend — zeigten im Mittel einen Traubenzuckergehalt von 0,094 Proc.

Da das Vorhandensein von Traubenzucker im Harn an sich nicht mehr als ein pathognomonisches Zeichen betrachtet werden kann, muss es schon im klinischen Interesse höchst wünschenswerth erscheinen, die Menge des unter verschiedenen Bedingungen im normalen Harn enthaltenen Traubenzuckers genauer festzustellen.

Man findet vielfach die Ansicht ausgesprochen, dass der Zuckergehalt des normalen Harns für klinische Zwecke nicht berücksichtigt zu werden brauche, z. B. sagt v. Noorden [4]): „Bei gewöhnlicher Ernährung sind im normalen Harn zwar Spuren von Traubenzucker; da aber keines der gebräuchlichen Zuckerreagentien diesen Gehalt auch nur entfernt anzeigt, muss in praktischer Hinsicht der gesunde Harn als zuckerfrei gelten."

Indessen fällt die Probe mit Phenylhydrazin, das doch wohl schon als ein gebräuchliches Zuckerreagens bezeichnet werden kann, sehr häufig im normalen Harn positiv aus. Die Zuverlässigkeit dieser Probe ist allerdings häufig angezweifelt worden.[5]) Man hat dagegen eingewandt, dass der normale Harn ausser dem Traubenzucker noch andere Substanzen enthält, die mit Phenylhydrazin unter denselben Bedingungen ganz ähnliche Verbindungen liefern. Eine solche Verbindung ist die Glykuronsäure; dass Spuren davon im normalen Harn enthalten sind, ist namentlich durch die Untersuchungen Flückiger's [6]) wahrscheinlich geworden.

---

1) Siehe darüber Brücke, Darf man Urin, in dem der Zucker quantitativ bestimmt werden soll, vorher mit Bleiessig ausfällen? Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wiss. Math.-naturw. Kl. Bd. XXXIX. S. 10. 1860.

2) Ueber den heutigen Stand der Frage der normalen Glykosurie. Ber. der naturforsch. Gesellsch. zu Freiburg. Bd. IV. S. 183. 1889.

3) Ueber das Vorkommen von Kohlehydraten im normalen Harn. Inaug.-Diss. Freiburg 1890.

4) Die Zuckerkrankheit. 1895. S. 12.

5) Die verschiedenen Ansichten über die Verwendbarkeit der Phenylhydrazinprobe sind zusammengestellt bei Roos, Ueber das Vorkommen von Kohlehydraten im Harn von Thieren. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XV. S. 513. 1891. Siehe auch Salkowski, Ueber den Nachweis der Kohlehydrate im Harn. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XVII. S. 229. 1893.

6) Untersuchungen über die Kupferoxyd reducirenden Substanzen des normalen Harns. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. IX. S. 323. 1885.



Ferner ist nach den Untersuchungen von Külz und Vogel[1]) anzunehmen, dass auch im normalen Harn Pentosen enthalten sind, deren Vorkommen im thierischen Organismus zuerst von Salkowski und Jastrowitz[2]) (im Harn eines Morphinisten) nachgewiesen wurde. Endlich hat Baisch[3]) neben Traubenzucker und einer dextrinartigen Verbindung (die mit dem thierischen Gummi Landwehr's[4]) identisch sein soll) noch ein drittes Kohlehydrat im normalen Harn gefunden, das er für Isomaltose hält.

In dem Harn der Versuchsperson, die ich bei meinen Untersuchungen benutzt habe, wurde beim Erhitzen mit Phenylhydrazin und Eisessig in der Regel ein ansehnlicher Niederschlag erzeugt. Um zu prüfen, ob dieser Niederschlag aus Phenylglucosazon oder aus Verbindungen des Phenylhydrazins mit den oben genannten Substanzen bestehe, verarbeitete ich wiederholt den gesammten Tagesharn des betreffenden Individuums, indem ich den durch Ausfällen mit neutralem Bleiacetat gereinigten — das Blei wurde durch Schwefelwasserstoff wieder entfernt — und auf $^1/_5$ seines Volumens eingeengten Harn mit Phenylhydrazin und Eisessig (5 ccm Phenylhydrazin und 7,5 ccm Eisessig auf 100 ccm Flüssigkeit) versetzte und $1^1/_2$ Stunde lang in lebhaft kochendem Wasserbad erhitzte. Die erhaltenen Niederschläge wurden vereinigt, getrocknet, zerrieben, mit Chloroform, dann mit heissem Alkohol ausgewaschen und darauf 6 mal aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Die erhaltene Substanz glich nach Farbe und Krystallform völlig dem Phenylglucosazon und schmolz bei 196—197°. Sie wurde nun 2 mal mit einer reichlichen Menge destillirten Wassers 12 Stunden lang auf dem Wasserbade bei etwa 70°, dann nochmals 4 Stunden lang mit siedendem Wasser digerirt, jedesmal heiss abfiltrirt und gründlich mit heissem Wasser ausgewaschen. Nachdem sie jetzt noch einmal aus heissem Alkohol umkrystallisirt war, schmolz sie scharf bei 204°.

Aus dem Umstande, dass es in diesem Versuche verhältnissmässig leicht gelang, aus dem durch Phenylhydrazin erzeugten Niederschlage reines Phenylglucosazon zu gewinnen, noch mehr aber daraus, dass dieser Niederschlag schon nach blossem Umkrystallisiren aus Alkohol (wodurch eine Trennung von den oben angeführten Substanzen wohl kaum herbeigeführt werden konnte) einen Schmelzpunkt zeigte, der dem des Phenylglucosazons doch schon recht nahe lag, glaube ich schliessen zu dürfen, dass dieser Niederschlag zum weitaus grössten Theil aus Phenylglucosazon bestand.

Es giebt aber jedenfalls normale Harne, die einen durch Traubenzucker veranlassten positiven Ausfall der Phenylhydrazinprobe zeigen.

Wir werden sehen, dass auch die Nylander'sche Wismuthprobe, die unter den zur Zeit üblichen Reductionsproben wohl die empfindlichste

1) Ueber das Vorkommen von Pentosen im Harn bei Diabetes mellitus. Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXXII. S. 185. 1895.

2) Ueber eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harn. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1892. Nr. 19.

3) Ueber die Natur der Kohlehydrate des normalen Harnes. Nachtrag. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XX. S. 249. 1895.

4) Thierisches Gummi, ein normaler Bestandtheil des menschlichen Harnes. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1885. S. 369.

und zuverlässigste ist, unter Umständen in normalem Harn einen positiven Ausfall zeigen kann, der auf Traubenzucker zurückgeführt werden muss.

Von dem Vorhandensein von Traubenzucker im normalen Harn (der „physiologischen Glykosurie") ist wohl zu unterscheiden die Zuckerausscheidung nach Einfuhr grösserer Zuckermengen, die sogenannte „alimentäre Glykosurie".

Dass nach reichlicher Zufuhr von Mono- und Disacchariden ein Theil des eingeführten Zuckers durch die Nieren ausgeschieden wird, ist dank einer Reihe von exacten Untersuchungen eine wohlgekannte Thatsache. Die grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiete rühren von Worm-Müller[1]) und von Hofmeister[2]) her, ausserdem haben sich an der Erforschung desselben namentlich Moritz[3]), Miura[4]), Kraus und Ludwig[5]) und Linossier und Roque[6]) betheiligt. Es hat sich dabei etwa Folgendes ergeben:

Die löslichen Zuckerarten gehen, wenn eine grössere Menge davon auf einmal eingeführt wird, zum Theil in den Harn über. Die ausgeschiedene Zuckerart ist im Allgemeinen dieselbe wie die eingeführte.

Hofmeister glaubte, aus seinen Untersuchungen den bedeutungsvollen Schluss ziehen zu können, dass die Grösse, bis zu welcher die Zuckerzufuhr gesteigert werden müsse, damit Uebertritt in den Harn erfolge, für dasselbe Individuum und dieselbe Zuckerart annähernd dieselbe sei. Diese Grösse nannte er die Assimilationsgrenze. (Indessen kommt auch von der über die Assimilationsgrenze hinaus zugeführten Zuckermenge nur ein kleiner Bruchtheil zur Ausscheidung.)

Dem Begriff der Assimilationsgrenze wollen Linossier und Roque eine physiologische Bedeutung nicht zuerkennen. Sie glauben, dass von der eingeführten Zuckermenge, mag dieselbe klein oder gross sein, stets ein bestimmter Bruchtheil — bei demselben Individuum und derselben Zuckerart — zur Ausscheidung gelangt. Sie stellen deswegen den Begriff des Ausnutzungscoëfficienten (coëfficient d'utilisation) auf.

Darin stimmen jedenfalls Hofmeister und Linossier und Roque überein, dass die Zuckerausscheidung in erster Linie von der Menge des eingeführten Zuckers abhängig ist.

Auch die Frage, ob nach Einfuhr grösserer Stärkemengen eine Zucker-

---

1) Die Ausscheidung des Zuckers im Harn des gesunden Menschen nach Genuss von Kohlehydraten. Pflüger's Archiv. Bd. XXXIV. S. 576. 1884.

2) Ueber die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. S. 240.

3) Ueber alimentäre Glykosurie. Verhandl. des X. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden 1891.

4) Beiträge zur alimentären Glykosurie. Zeitschrift f. Biologie. Bd. XXXII. S. 281. 1895.

5) Klinische Beiträge zur alimentären Glykosurie. Wiener klin. Wochenschr. 1891. Nr. 46 u. 48.

6) Contribution à l'étude de la glycosurie alimentaire. Arch. de méd. exp. T. VII. p. 228. 1895.

ausscheidung zu beobachten sei, hat zahlreiche Versuche veranlasst. Die Frage ist fast einstimmig verneint worden. Nur Moritz giebt an, dass in einigen Fällen nach Einfuhr von sehr grossen Stärkemengen im Harn eine starke Reduction des Nylander'schen Reagens eintrat. Worm-Müller und Hofmeister haben dagegen niemals Zuckerausscheidung nach Einfuhr von Stärke beobachtet, ebensowenig Miura, der selbst sehr bedeutende Mengen von Stärke genoss (6,4 g wasser- und aschefreie Stärke — in Form von Reis — pro Kilogramm Körpergewicht, auf einmal eingenommen).

Man wird gut thun, eine etwaige Zuckerausscheidung nach Zufuhr von Amylaceen von der „alimentären Glykosurie“ zu trennen, diese Bezeichnung vielmehr, wie es ja jetzt auch meist geschieht, lediglich für die Zuckerausscheidung nach Zufuhr von löslichen Kohlehydraten zu gebrauchen.

Die Erscheinungen der alimentären Glykosurie sind nunmehr wohl nach allen Richtungen so eingehend untersucht, dass auf diesem Gebiete kaum noch eine wichtige Frage zu beantworten sein dürfte. Dagegen ist bei allen diesen Untersuchungen die Thatsache ausser Acht gelassen, dass der normale Harn stets Traubenzucker enthält. Es wäre denkbar, dass diese physiologische Glykosurie — auch ohne dass lösliche Zuckerarten zugeführt werden — durch einseitige Ernährungsweise oder andere noch in den Bereich des Physiologischen fallende Bedingungen zu höheren Graden gesteigert werden könnte. Diese Frage zu entscheiden, und über die Menge des im normalen Harn enthaltenen Traubenzuckers genauere Aufschlüsse zu gewinnen, dazu sollten die im Nachstehenden mitgetheilten Versuche beitragen.

Methoden.

Die eben dargelegte Aufgabe erforderte quantitative Bestimmung der im normalen Harn enthaltenen geringen Zuckermengen. Dazu schien mir am besten geeignet die von Laves[1]) angegebene Methode der quantitativen Zuckerbestimmung mittelst Phenylhydrazin.

Wir besitzen in dem Phenylhydrazin ein Mittel, den Zucker aus wässrigen Lösungen in einer wohlcharakterisirten, fast unlöslichen Verbindung abzuscheiden. Emil Fischer (l. c.) gab indessen an, dass die Reaction mit Phenylhydrazin durchaus nicht quantitativ verlaufe.

Laves fand, dass bei Anwendung von salzsaurem Phenylhydrazin und essigsaurem Natron — diese Art der Anwendung des Phenylhydrazins hatte Fischer zuerst empfohlen, später[2]), als freies Phenylhydrazin in genügender Reinheit in den Handel gebracht wurde, empfahl er die

1) Ueber quantitative und qualitative Zuckerbestimmungen mittelst Phenylhydrazin. Archiv der Pharmacie. Bd. CCXXXI. S. 366. 1893.

2) Emil Fischer, Ber. der deutschen chem. Ges. Bd. XXII. S. 90 Anmerkung. 1889.

Anwendung der Base selbst — höchstens 40 Proc. der theoretisch erforderlichen Menge gebildet wurden. Wandte er dagegen freies Phenylhydrazin, in überschüssigem Eisessig gelöst, an, so fand er 98,5—100 Proc. der berechneten Menge, vorausgesetzt, dass er einen grossen Ueberschuss von Phenylhydrazin anwandte (auf 1 Theil Zucker 20 Theile Phenylhydrazin und 30 Theile Eisessig), und dass er das in Lösung bleibende Osazon berücksichtigte. Um hierfür einen Anhaltspunkt zu gewinnen, bestimmte er die Löslichkeit des Osazons in Wasser und in Essigsäure von verschiedener Concentration.

Ich habe mich im Wesentlichen an die von Laves gegebenen Vorschriften gehalten. Der zu untersuchende Harn wurde mit neutralem Bleiacetat ausgefällt, aus dem Filtrat das Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt; 50 ccm der vom Schwefelwasserstoffniederschlag abfiltrirten Flüssigkeit wurden mit 2 ccm Phenylhydrazin (Phenylhydrazin. puriss. Merck) und 3 ccm Eisessig versetzt und $1^1/_2$ Stunde lang in lebhaft kochendem Wasserbade erhitzt, darauf mit destillirtem Wasser bis zur ursprünglichen Flüssigkeitsmenge aufgefüllt und mindestens 12 Stunden stehen gelassen. Bei positivem Ausfall der Probe zeigte sich dann auf dem Boden ein bräunlichgelber Niederschlag, der bei mikroskopischer Untersuchung reichliche gelbe Krystalle neben ganz vereinzelten amorphen Schollen erkennen liess. Die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit war immer völlig klar.

Der Niederschlag liess sich mit Leichtigkeit quantitativ aus dem Glase herausspülen und gut abfiltriren; er wurde auf einem kleinen, getrockneten und gewogenen Filter gesammelt, mit wenig destillirtem Wasser ausgewaschen, vorsichtig getrocknet und gewogen. In einer Probe der vom Niederschlage abfiltrirten Flüssigkeit wurde die Acidität bestimmt, diese auf Essigsäure bezogen und daraus nach der von Laves angegebenen Tabelle die Menge des in Lösung befindlichen Osazons berechnet. Diese wurde zu der durch Wägung gefundenen Menge hinzuaddirt.

Die Angaben von Laves über die Zuverlässigkeit der Methode kann ich durchaus bestätigen. Ich habe zahlreiche Controlversuche angestellt, meist in der Weise, dass ich zu normalem Harn (von der Versuchsperson stammend), aus dem der Zucker durch Gährung vollständig entfernt war, gewogene Mengen von Traubenzucker hinzusetzte und in dem so hergestellten Harn von genau bekanntem Zuckergehalt die Bestimmung ausführte. Waren in 100 ccm Flüssigkeit 0,1 g Traubenzucker oder mehr enthalten, so fand ich 97—100 Proc. des Zuckers wieder, bei 0,05 g mindestens 85 Proc., bei 0,02 g noch 60—75 Proc. Bei einem Zuckergehalt von 0,01 Proc. fiel die Reaction negativ aus; in den betreffenden Proben fand sich, ebenso wie in den Proben ohne Zuckerzusatz, nur ein leichter bräunlicher Beschlag an den Wänden des Glases.

Dieser Grad von Genauigkeit dürfte für unsere Zwecke genügend und jedenfalls mit keiner anderen Methode auch nur annähernd zu erreichen sein. (Bemerken will ich indessen noch, dass das verwandte Phenylhydrazin farblos oder nahezu farblos sein muss; hat dasselbe nach längerem Stehen durch Oxydation eine bräunlichgelbe oder braune Farbe angenommen, so werden die Resultate sehr viel weniger genau.)

Nur der Einwand könnte noch gegen die Anwendung dieser Methode

erhoben werden, dass der normale Harn ausser dem Traubenzucker noch andere Substanzen enthält, die sich mit Phenylhydrazin verbinden. Ich habe aber oben gezeigt, dass in dem Harn der Versuchsperson derartige Substanzen nur in sehr geringer Menge enthalten sind, so dass sie wohl keinen erheblichen Einfluss auf den Ausfall der Betimmungen ausüben können.

In einigen Versuchen habe ich den Traubenzuckergehalt des untersuchten Harnes zu bestimmen gesucht, indem ich das Reductionsvermögen des Harnes vor und nach der Einwirkung von Hefe mittelst der von Moritz[1]) angegebenen Titrirmethode mit ammoniakalischer Kupfersulfatlösung bestimmte.

Pavy[2]) hatte bereits eine Methode der volumetrischen Zuckerbestimmung angegeben, deren Princip darauf beruhte, dass das gebildete Kupferoxydul durch Ammoniak in Lösung gehalten wird. Unabhängig davon bildete Moritz seine Titrirmethode aus, die gegenüber derjenigen von Pavy wegen ihrer grösseren Einfachheit — Pavy hat in seinen Lösungen das Seignettesalz beibehalten, das durch das Ammoniak völlig entbehrlich gemacht ist — entschieden den Vorzug verdient. Diese Methode ist zur Bestimmung der Menge der im normalen Harn enthaltenen reducirenden Substanzen vorzüglich geeignet. Die Endreaction lässt sich, auch bei Harnen von sehr geringem Reductionsvermögen, sehr scharf bestimmen.

Die Ausführung der Titrirung geschah genau nach der von Moritz gegebenen Vorschrift. Mit einem Theil des zu untersuchenden Harnes wurde ohne weitere Vorbereitung die Bestimmung ausgeführt, ein anderer Theil wurde mit etwas Hefe versetzt und 2 mal 24 Stunden an einem warmen Orte stehen gelassen. Darauf wurde die Probe erwärmt, um etwa ausgefallene Harnsäure zur Lösung zu bringen, filtrirt und nochmals die Bestimmung ausgeführt. Die Frage, ob die dabei gefundene Differenz auf Traubenzucker bezogen werden dürfe, bin ich geneigt, in bejahendem Sinne zu beantworten, in Anbetracht der relativ vorzüglichen Uebereinstimmung der so erhaltenen Resultate mit den mittelst der gewichtsanalytischen Methode gewonnen.

Ich musste darauf verzichten, in allen Versuchen beide Methoden neben einander durchzuführen, einmal aus Mangel an Zeit, sodann weil für eine solche Doppelbestimmung immerhin ziemlich beträchtliche Harnmengen erforderlich gewesen wären, während mir häufig nur sehr geringe zur Verfügung standen.

Daneben habe ich noch stets die Trommer'sche Probe, in meinem späteren Versuchen auch die Wismuthprobe in der Modification von Nylander (Almen) angestellt.

Die Trommer'sche Probe wurde in der Weise ausgeführt, dass in einem Reagensglase zu einer geringen Menge Harn zunächst Kupfersulfat-

1) Ueber die Kupferoxyd reducirenden Substanzen u. s. w. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XLVI. S. 217. 1890.

2) Chem. Centralbl. 1879. S. 406. Siehe auch Physiologie der Kohlehydrate (deutsch von Grube). 1895. S. 73.

lösung und darauf Kalilauge in grossem Ueberschuss zugesetzt wurde. Durch mehrere Proben wurde dabei die günstigste Mischung ermittelt, so zwar, dass eine möglichst grosse Menge Kupfersulfat gelöst wurde. Der Ausfall wurde als positiv (+) bezeichnet, wenn bereits vor dem Kochen eine Ausscheidung von Kupferoxydul oder Kupferoxydulhydrat stattfand, als zweifelhaft (?), wenn diese Ausscheidung erst nach dem Kochen oder nach längerem Stehen eintrat, und als negativ (—), wenn überhaupt keine Ausscheidung zu bemerken war.

Der Ausfall der Nylander'schen Probe wurde als positiv bezeichnet, wenn der Niederschlag sich völlig schwarz färbte, als zweifelhaft, wenn die Färbung grau war, und als negativ, wenn auch nach 5 Minuten langem Kochen sich nur ein rein weisser Phosphatniederschlag gebildet hatte.

Meistens habe ich auch das optische Verhalten des Harnes mit einem Polarisationsapparat nach Ventzke-Soleil geprüft. Bei dem Apparat, dessen Scala nach Procenten eingetheilt ist, weichen die einzelnen Ablesungen meist um nicht mehr als 0,1 Proc. von einander ab.

Der Harn wurde regelmässig mittelst der Kochprobe und der Heller'schen Probe auf Eiweiss geprüft. Die Proben fielen stets negativ aus.

Versuche.

Alle meine Versuche sind an einer Person angestellt. Die Versuchsperson (Verfasser) ist 24 Jahre alt, Körpergewicht 85,5 kg, Grösse 187 cm. Musculatur kräftig, Ernährungszustand gut. Sie ist hereditär weder mit Anlage zu Diabetes, noch mit neuropathischer oder gichtischer u. s. w. Anlage behaftet; sie hat als Kind Morbillen mit Scarlatina überstanden, ist sonst stets gesund gewesen.

Grösse der 24 stündigen Zuckerausscheidung unter verschiedenen Bedingungen.

Zuerst suchte ich über die Grösse der von der Versuchsperson in 24 Stunden ausgeschiedenen Traubenzuckermenge ein Urtheil zu gewinnen. Die Resultate sind auf Tabelle I zusammengestellt.

Ich bestimmte zunächst die Grösse der Zuckerausscheidung an Tagen mit der gewohnten gemischten Nahrung (1—12). Der Zuckergehalt des Harnes schwankte zwischen 0,040 und 0,178 Proc., die ausgeschiedene Zuckermenge zwischen 0,370 und 1,390 g.

Es scheint mir bemerkenswerth, dass diejenigen Tage, an denen der Zuckergehalt des Harnes und die ausgeschiedene Zuckermenge am höchsten stiegen (11 und 12), ausserordentlich heisse Tage waren. An diesen beiden Tagen fielen die Trommer'sche und die Nylander-sche Probe deutlich positiv aus.



TABELLE I.

Nummer	Datum	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Reduction vor dem Vergähren (auf Traubenzucker bezogen) Proc.	Reduction nach dem Vergähren (auf Traubenzucker bezogen) Proc.	Differenz	Zuckergehalt (Bestimmung mit Phenylhydrazin) Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g	Bemerkungen
					Gemischte Kost.						
1	22. X. 94	920	1026	—					0,040	0,370	
2	9. I. 95	1050	1026	—					0,061	0,641	
3	13. VI. 95	1550	1016	—	—	0,210	0,150	0,060	0,058	0,893	
4	14. VI. 95	1150	1026	—	—	0,330	0,255	0,075	0,068	0,780	
5	15. VI. 95	1600	1018	—	—	0,240	0,195	0,045	0,056	0,897	
6	18. VI. 95	1460	1017	—	?	0,255	0,180	0,075	0,071	1,036	
7	19. VI. 95	980	1029	?	?	0,370	0,275	0,095	0,088	0,860	
8	20. VI. 95	1050	1029	—	—	0,390	0,285	0,105	0,098	1,030	
9	24. VI. 95	1390	1018	?	—	0,285	0,220	0,065	0,065	0.899	
10	25. VI. 95	1950	1014	—	—	0,210	0,165	0,045	0,053	1,031	
11	10. VII. 95	980	1029	+	+	0,450	0,315	0,135	0,131	1,285	Sehr heisser Tag.
12	11. VII. 95	780	1032	+	+	0,495	0,305	0,190	0,178	1,390	Sehr heisser Tag.
					Fleischkost.						
13	23. X. 94	1140	1025	—					0,032	0,366	
14	24. X. 94	1400	1022	—					0,027	0,383	
15	13. XI. 94	1600	1018	—					0,036	0,582	
16	10. I. 95	1050	1030	—					0,055	0,574	
17	11. I. 95	1200	1024	—					0,046	0,543	
18	9. II. 95	2050	1020	—					0,040	0,816	
19	16. VII. 95	760	1028	—	—	0,330	0,275	0,055	0,051	0,388	
20	17. VII. 95	1050	1024	—	—	0,325	0,260	0,065	0,058	0,606	
21	18. VII. 95	1140	1026	—	—	0,345	0,280	0,065	0,062	0,709	
22	19. VII. 95	580 (Tagesharn)	1032	+	+	0,470	0,325	0,145	0,133	0,770	Sehr heisser Tag. Nur Tagesharn von 7 h. Vorm. bis 7 h. Abends gesammelt.
					Vegetabilische Kost.						
23	25. X. 94	1050	1023	—					0,050	0,527	

Ferner habe ich eine Reihe von Versuchen mit reiner Fleischkost angestellt (13—22). Besonders bemerkenswerth sind hiervon die Versuche 19—22, die eine fortlaufende Reihe bilden. An diesen Tagen wurde ausser gebratenem Fleisch nur Wasser eingeführt (während an den übrigen Tagen [13—18] als Getränk auch Wein gedient hatte). Von dem 4. Tage der Reihe (22) konnte aus äusseren Gründen nur der Tagesharn gesammelt werden (dieses war wieder ein sehr heisser Tag; die in 12 Stunden ausgeschiedene Zuckermenge ist hier bereits grösser, als die an den vorhergehenden Tagen in 24 Stunden ausgeschiedene).

Im Allgemeinen scheint die Zuckerausscheidung bei reiner Fleischkost etwas geringer zu sein, als bei gemischter Kost; ein wesent-

licher Unterschied ist aber nicht zu erkennen. Insbesondere hat eine längere Zeit fortgesetzte reine Fleischdiät nicht etwa eine fortschreitende Herabsetzung zur Folge; die bei dieser Versuchsreihe beobachtete Steigerung der Zuckerausscheidung dürfte indessen wohl nur eine zufällige sein.

Mit rein vegetabilischer Kost habe ich nur einen Versuch angestellt (23). Das Ergebniss ist nicht von Belang.

Kann die in 24 Stunden ausgeschiedene Traubenzuckermenge durch längere Zeit fortgesetzte übermässige Zufuhr von Kohlehydraten gesteigert werden?

Von besonderem Interesse war die Frage, ob es möglich sei, durch längere Zeit fortgesetzte übermässige Zufuhr von Kohlehydraten eine Steigerung der in 24 Stunden ausgeschiedenen Traubenzuckermenge herbeizuführen.

Um diese Frage zu entscheiden, habe ich zwei Versuchsreihen angestellt. Aus äusseren Gründen war es mir nicht möglich, während dieser Versuchsreihen eine quantitativ genau geregelte Kost einzuhalten (insbesondere wäre eine gleichmässige Flüssigkeitsaufnahme erwünscht gewesen). Trotzdem glaube ich, dass meine Versuche zur Lösung der gestellten Frage beitragen können.

Bei der ersten Versuchsreihe (Tabelle II) ging ich darauf aus, neben einer im Uebrigen an Kohlehydraten nicht armen Kost von Tag zu Tag steigende Mengen von Weissbrot einzuführen. Am 7. Tage erreichte ich die ansehnliche Menge von 1200 g Brot. Am 8. Tage konnte ich die gleiche Menge nicht mehr bewältigen und sah mich durch auftretende Verdauungsstörungen veranlasst, den Versuch abzubrechen.

TABELLE II.

Nummer	Datum	Kost	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g
1	5. XI. 1894	300 g Fleisch. 300 g Reis. 300 g Kartoffeln. **200 g Brot.** 200 ccm Kaffee. 200 ccm Bouillon. 1250 ccm Wein. 1100 ccm Wasser.	1300	1019	—0,2	—		0,050	0,698
2	6. XI. 1894	300 g Fleisch. 300 g Linsen. 400 g Kartoffeln. **200 g Brot.** 200 ccm Kaffee. 1000 ccm Wein. 650 ccm Wasser.	1400	1021	—0,2	—		0,057	0,798

Nummer	Datum	Kost	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g
3	7. XI. 1894	350 g Fleisch. 400 g Bohnen. 300 g Kartoffeln. **400 g Brot.** 200 ccm Kaffee. 750 ccm Wein. 1100 ccm Wasser.	1750	1017	—0,2	—		0,044	0,775
4	8. XI. 1894	350 g Fleisch. 300 g Reis. 300 g Kartoffeln. **550 g Brot.** 1250 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 1000 ccm Wein. 800 ccm Wasser.	2800	1012	—0,1	—		0,044	1,234
5	9. XI. 1894	350 g Fleisch. 300 g Linsen. 350 g Kartoffeln. **700 g Brot.** 2000 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 750 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	2700	1012	—0,2	—		0,043	1,160
6	10. XI. 1894	350 g Fleisch. 300 g Erbsen. 350 g Kartoffeln. **900 g Brot.** 500 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 1250 ccm Wein.	1700	1022	—0,2	—		0,054	0,926
7	11. XI. 1894	350 g Fleisch. 300 g Erbsen. 200 g Kartoffeln. **1200 g Brot.** 1300 ccm Bier. 450 ccm Kaffee. 1250 ccm Wein.	1950	1016	—0,1	—		0,059	1,157
8	12. XI. 1894	200 g Fleisch. 3 Eier. 300 g Reis. 200 g Kartoffeln. **1100 g Brot.** 450 ccm Kaffee. 1250 ccm Wein. 1250 ccm Wasser.	1750	1019	—0,2	—		0,052	0,910

Tabelle III.

Nummer	Datum	Kost	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g
1	12. I. 1895	450 g Fleisch. 100 g Käse. 300 g Erbsen. 400 g Kartoffeln. 600 g Brot. 2500 ccm Bier. 750 ccm Wein. 450 ccm Kaffee.	2300	1014	—0,2	—		0,083	1,908
2	13. I. 1895	400 g Fleisch. 400 g Linsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 1000 ccm Bier. 450 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein.	1500	1023	—0,2	—		0,090	1,355
3	14. I. 1895	400 g Fleisch. 400 g Bohnen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	1400	1024	—0,2	—		0,084	1,177
4	15. I. 1895	400 g Fleisch. 400 g Bohnen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 200 ccm Wasser.	1250	1026	—0,2	—		0,060	0,752

Nummer	Datum	Kost	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g
5	16. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Reis. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 600 ccm Wasser.	1400	1024	—0,1	—		0,081	1,139
6	17. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Erbsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 600 ccm Wasser.	1500	1023	—0,2	—		0,061	0,909
7	18. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse, 400 g Erbsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 1000 ccm Bier. 450 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein.	2200	1014	—0,1	—		0,074	1,628
8	19. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Bohnen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 1000 ccm Bier. 450 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein.	2500	1012	—0,1	—		0,078	1,950
9	20. I. 1895	450 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Linsen. 400 g Kartoffeln. 700 g Brot. 400 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 1500 ccm Wein.	2200	1014	—0,1	—		0,052	1,154
10	21. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 300 g Nudeln. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	1200	1025	—0,2	—		0,060	0,720
11	22. I. 1895	450 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Linsen. 400 g Kartoffeln. 700 g Brot. 400 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 1500 ccm Wein.	1400	1024	—0,2	—		0,090	1,260
12	23. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Reis. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	1300	1025	—0,2	—		0,051	0,658
13	24. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Erbsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 450 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	1800	1014	—0,2	—		0,062	1,119
14	25. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 300 g Nudeln. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 1200 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 250 ccm Wein.	1800	1016	—0,2	—		0,040	0,728
15	26. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Linsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 750 ccm Wasser.	1900	1014	—0,2	—		0,045	0,855

Nummer	Datum	Kost	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g
16	27. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Erbsen. 300 g Kartoffeln. 500 g Brot. 200 ccm Kaffee. 1250 ccm Wein. 450 ccm Wasser.	1700	1016	—0,2	—		0,048	0,811
17	28. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Bohnen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein. 200 ccm Wasser.	950	1029	—0,2	—		0,059	0,565
18	29. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 300 g Nudeln. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 250 ccm Wein.	1050	1026	—0,2	—		0,048	0,503
19	30. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Linsen. 300 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	1300	1021	—0,2	—		0,068	0,879
20	31. I. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Linsen. 300 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	1550	1019	—0,2	—		0,040	0,617
21	1. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 300 g Nudeln. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 1000 ccm Wein.	1800	1016	—0,2	—		0,034	0,619
22	2. II. 1895	400 g Fleisch. 300 g Kartoffeln. 800 g Brot. 2400 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 750 ccm Wein	2600	1013	—0,2	—		0,033	0,858
23	3. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Reis. 300 g Kartoffeln. 500 g Brot. 1500 ccm Bier. 450 ccm Kaffee. 500 ccm Wein.	2200	1014	—0,2	—		0,065	1,422
24	4. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Bohnen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 600 ccm Thee. 500 ccm Wein. 400 ccm Wasser.	1050	1024	—0,2	—		0,047	0,496
25	5. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Reis. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 200 ccm Kaffee. 500 ccm Wein. 1200 ccm Bier.	1550	1018	—0,2	—		0,060	0,936
26	6. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Linsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 1600 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 500 ccm Wein.	1800	1017	—0,2	—		0,045	0,814

Nummer	Datum	Kost	Harnmenge ccm	Spec. Gewicht	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt ccm	Ausgeschied. Zuckermenge g
27	7. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 400 g Bohnen. 300 g Kartoffeln. 800 g Brot. 1600 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 500 ccm Wein.	1900	1017	—0,2	—		0,042	0,799
28	8. II. 1895	400 g Fleisch. 50 g Käse. 500 g Erbsen. 200 g Kartoffeln. 700 g Brot. 1600 ccm Bier. 200 ccm Kaffee. 500 ccm Wein.	1850	1018	—0,2	—		0,044	0,862

Das Körpergewicht stieg während dieser Versuchsreihe von 87,4 auf 89,2 kg.

Die zweite Versuchsreihe (Tabelle III) dauerte 28 Tage. Die Kohlehydratzufuhr war eine mehr gleichmässige und nicht so hochgradig wie in der ersten Versuchsreihe. Das Körpergewicht stieg von 86,4 auf 92,8 kg.

Wenn auch durch die ungleichmässige Flüssigkeitsaufnahme und die dadurch bedingten Schwankungen der Harnmenge eine einheitliche Beurtheilung der Versuche erschwert wird, so kann man doch auf Grund der Versuche behaupten, dass durch längere Zeit fortgesetzte übermässige Zufuhr von Kohlehydraten eine Steigerung der in 24 Stunden ausgeschiedenen Traubenzuckermenge nicht herbeigeführt werden kann. In der zweiten Versuchsreihe ist sogar eine Verminderung der Zuckerausscheidung nicht zu verkennen. Ob man aber hieraus den Schluss ziehen darf, dass der Organismus die Fähigkeit besitzt, sich derartigen abnormen Bedingungen allmählich anzupassen, wage ich nicht zu entscheiden. Die Erscheinung kann auch durch andere, nicht zu übersehende Momente bedingt sein.

Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den Verlauf der Zuckerausscheidung innerhalb eines Tages.

War es somit in keiner Weise gelungen, einen wesentlichen Einfluss der Nahrung auf die in 24 Stunden ausgeschiedene Zuckermenge nachzuweisen, so lag doch der Gedanke nahe, dass innerhalb eines Tages gewisse Schwankungen der Zuckerausscheidung zu erkennen sein möchten, und dass namentlich die Nahrungsaufnahme solche Schwankungen bedingen könnte.



Versuche mit zweimaliger Nahrungsaufnahme. Um die Versuchsbedingungen von den gewohnten Verhältnissen nicht allzusehr abweichen zu lassen, verfuhr ich zunächst folgendermaassen:

Am Vormittag blieb ich nüchtern, bis auf 200 ccm Kaffee (ohne Milch und Zucker) und etwas Wasser. Gegen Mittag nahm ich eine ziemlich reichliche Mahlzeit ein. Als Getränk diente Wein, Wasser und Kaffee (ohne Milch und Zucker). Abends wurde eine weniger reichliche Mahlzeit eingenommen, als Getränk diente Wein, Wasser, daneben einige Male Bier.

In den Versuchen 1—4 waren beide Mahlzeiten mässig reich an Kohlehydraten. In Versuch 5 nahm ich Mittags eine an Kohlehydraten sehr reiche Mahlzeit ein. In Versuch 6 wurden bei beiden Mahlzeiten nur reichliche Mengen von Fleisch und Käse, dazu Wein, Wasser und Kaffee genossen.

Während des Tages ging ich meiner gewohnten Beschäftigung im Laboratorium und der Klinik nach.

Die Versuche sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Ich habe hier wie bei allen folgenden Versuchen davon Abstand genommen, den Harn von einzelnen Stunden und überhaupt von sehr kleinen Zeiträumen zu untersuchen, da die Mengen dann meist so gering geworden wären, dass eine quantitative Bestimmung ausgeschlossen war.

Es ergab sich zunächst die bemerkenswerthe Thatsache, dass die Zuckerausscheidung innerhalb 24 Stunden erhebliche Schwankungen aufweist. Während der Harn zu Zeiten einen recht beträchtlichen Zuckergehalt aufweist (bis zu 0,165 Proc.), ist zu anderen Zeiten selbst mit der empfindlichen Phenylhydrazinprobe (die, wie oben gezeigt, noch in einem Harn, der 0,02 Proc. Traubenzucker enthält, deutlich positiv ausfällt) kein Zucker darin nachzuweisen.

Reichlichere Zuckerausscheidung findet in der Regel nach den Mahlzeiten statt, indessen zeigen in dieser Beziehung die Resultate der 6 Versuche nur geringe Uebereinstimmung. Einmal (Versuch 2) wurde nach beiden Mahlzeiten eine Zuckerausscheidung beobachtet. In Versuch 3 trat die Zuckerausscheidung nach dem Abendessen alsbald, nach der Mittagsmahlzeit aber verspätet ein (dass in dem nach dem Mittagsessen entleerten Harn kein Zucker nachzuweisen war, dürfte sich vielleicht aus der starken Verdünnung dieses Harnes erklären). In Versuch 4 und 5 war nur nach dem Mittagsessen, in Versuch 1 und 6 nur nach dem Abendessen Zucker im Harn nachzuweisen.

Tabelle IV.

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge	Spec.-Gew.	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
1. 22. XI. 1894.	7 h 200 ccm Kaffee.	7 h— 1 h	210	1022	—0,2	—			
	1 h 200 g Fleisch. 300 g Linsen. 200 g Kartoff. 150 g Brot. 500 ccm Wein.	1 h— 4 h	220	1021	—0,2	—			
	300 ccm Kaffee.	4 h— 7 h	110	1028	—0,2	—			
	7 h 20 m 200 g Fleisch. 150 g Kartoff. 150 g Brot. 500 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	7 h—10 h	450	1010	±0,0	—	0,087	0,392	0,131
	9 h 600 ccm Bier.	10 h— 7 h	500	1012	—0,2	—			
2. 23. XI. 1894.	7 h 200 ccm Kaffee.	7 h— 1 h	250	1022	—0,2	—			
	1 h 300 g Fleisch. 200 g Nudeln. 150 g Kartoff. 150 g Brot. 500 ccm Wein. 200 ccm Wasser.	1 h— 5 h	220	1018	—0,1	—	0,116	0,255	0,064
	250 ccm Kaffee. 4 h 300 ccm Wasser.	5 h— 8 h	190	1021	—0,1	—			
	8 h 15 m 200 g Fleisch. 200 g Kartoff. 150 g Brot. 750 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	8 h—10 h	470	1005	—0,1	—	0,137	0,645	0,324
		10 h— 7 h	850	1015	—0,2	—			
3. 24. XI. 1894.	7 h 200 ccm Kaffee. 10 h 300 ccm Wasser. 12 h 200 ccm Wasser.	7 h— 2 h	320	1022	—0,2	—			
	2 h 15 m 250 g Fleisch. 500 g Bohnen. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 500 ccm Wein. 250 ccm Kaffee.	2 h— 5 h	1050	1003	—0,1	—			
	4 h 500 ccm Wasser.	5 h— 8 h	450	1013	—0,1	—	0,080	0,362	0,121
	8 h 30 m 200 g Fleisch. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 250 ccm Wein.	8 h—12 h	1100	1006	±0,0	—	0,088	0,970	0,242
	9 h 2400 ccm Bier.	12 h— 7 h	950	1010	—0,2	—			

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge	Spec.-Gew.	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. ständl. ausgeschied. Zuckermenge g
4. 14. XII. 1894.	8 h 200 ccm Kaffee.	7 h— 1 h	210	1021	—0,2	—			
	1 h 15 m 200 g Fleisch. 200 g Nudeln. 100 g Kartoff. 150 g Brot. 500 ccm Wein. 250 ccm Kaffee.	1 h— 5 h	130	1026	—0,1	—	0,085	0,110	0,028
	5 h 200 ccm Wasser.	5 h—10 h	310	1017	—0,1	—			
	8 h 150 g Fleisch. 150 g Kartoff. 150 g Brot. 1000 ccm Wein.	10 h— 7 h	700	1017	—0,2	—			
5. 18. XII. 1894.	8 h 200 ccm Kaffee.	7 h— 1 h	300	1019	—0,2	—			
	1 h 20 m 100 g Fleisch. 800 g Linsen. 200 g Brot. 750 ccm Wein. 100 ccm Kaffee.	1 h— 4 h	170	1026	—0,1	—	0,165	0,280	0,093
	4 h 300 ccm Wasser.	4 h— 8 h	130	1027	—0,2	—			
	7 h 300 ccm Wasser.								
	8 h 30 m 200 g Fleisch. 200 g Kartoff. 100 g Brot. 750 ccm	8 h—11 h	330	1024	—0,2	—			
	Wein.	11 h— 7 h	210	1021	—0,2	—			
6. 17. XII. 1894.	8 h 200 ccm Kaffee.	7 h— 1 h	310	1016	—0,2	—			
	1 h 20 m 600 g Fleisch. 100 g Käse. 500 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	1 h— 4 h	700	1005,5	—0,1	—			
	7 h 30 m 500 ccm Wasser.	4 h— 9 h	430	1014	—0,1	—			
	9 h 30 m 300 g Beefsteak. 100 g Käse. 1000 ccm	9 h—12 h	650	1005	—0,1	—	0,101	0,655	0,218
	Wein.	12 h— 7 h	450	1011	—0,2	—			

Versuche mit einmaliger Nahrungsaufnahme. Um einfachere Verhältnisse zu schaffen, und zugleich gewisse Störungen auszuschliessen, deren Natur ich später erörtern möchte, wählte ich nunmehr folgende Versuchsanordnung.

Während des Tages blieb ich nüchtern, bis auf 200 ccm Kaffee und geringen Mengen von Wasser. Ich ging meiner Beschäftigung im Laboratorium etc. nach.

Tabelle V.

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge	Spec.-Gew.	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
1. 14. II. 1895.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 200 ccm Wasser. 3 h 300 ccm Wasser. 7 h 20 m 200 g Fleisch. 600 g Linsen. 200 g Kartoff. 300 g Brot. 1000 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	380	1025	—0,2	—			
		7 h—10 h	240	1029	±0,0	+	0,127	0,312	0,104
		10 h— 7 h	400	1027	—0,2	—			
2. 15. II. 1895.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 400 ccm Wasser. 7 h 15 m 200 g Fleisch. 500 g Erbsen. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 1000 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	430	1026	—0,2	—			
		7 h—10 h	280	1017	±0,0	+	0,196	0,548	0,183
		10 h— 7 h	980	1013	— 0,2	—	0,047	0,465	0,052
3. 16. II. 1895.	8 h 200 ccm Kaffee. 11 h 400 ccm Wasser. 4 h 400 ccm Wasser. 7 h 20 m 300 g Fleisch. 800 g Reis. 200 g Brot. 1250 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	380	1020	—0,2	—	0,070	0,268	0,022
		7 h—11 h	1150	1007	—0,1	—	0,127	1,456	0,364
		11 h— 7 h	550	1013	—0,2	—	0,040	0,220	0,028
4. 17. II. 1895.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 300 ccm Wasser. 4 h 300 ccm Wasser. 7 h 20 m 200 g Fleisch. 600 g Bohnen. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 1000 ccm Wein. 500 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	450	1022	—0,2	—	0,081	0,366	0,030
		7 h—11 h	520	1012	—0,2	—	0,147	0,764	0,191
		11 h— 7 h	1200	1011	—0,2	—	0,041	0,493	0,062
5. 18. II. 1895.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 300 ccm Wasser. 4 h 300 ccm Wasser. 7 h 20 m 200 g Fleisch. 800 g Linsen. 200 g Kart. 200 g Brot. 750 ccm Wein. 400 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	540	1021	—0,2	—			
		7 h—10 h	240	1022	—0,1	?	0,203	0,488	0,163
		10 h— 7 h	650	1014	—0,2	—			

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge	Spec.-Gew.	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
6. 18. II.	8 h 200 ccm Kaffee. 3 h 400 ccm Wasser.	7 h— 7 h früh) (Abs.)	380	1027	—0,3	—			
1895.	7 h 20 m 200 g Fleisch. 500 g Erbsen. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 1000 ccm Wein. 400 ccm	7 h—10 h	490	1015	±0,0	?	0,173	0,848	0,283
	Wasser.	10 h— 7 h	660	1017	—0,2	—			
7. 20. II.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 300 ccm Wasser. 4 h 300 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	540	1020	—0,3	—	0,057	0,305	0,025
1895.	7 h 20 m 200 g Fleisch. 700 g Linsen. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 750 ccm Wein. 400 ccm	7 h—10 h	320	1026	—0,1	+	0,185	0,592	0,197
	Wasser.	10 h— 7 h	700	1014	—0,2	—			
8. 21. II.	8 h 200 ccm Wasser. 3 h 400 ccm Wasser. 4 h 200 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	520	1024	—0,2	—	0,064	0,331	0,028
1895.	7 h 20 m 200 g Fleisch. 600 g Bohnen. 200 g Kartoff. 200 g Brot. 1250 ccm Wein. 400 ccm	7 h—10 h	640	1005	—0,0	—			
	Wasser.	10 h— 7 h	490	1018	—0,2	—			

Gegen 7 Uhr Abends nahm ich eine recht reichliche Mahlzeit ein. Diese Mahlzeit enthielt in einer ersten Versuchsreihe (Tabelle V) sehr bedeutende Mengen von Kohlehydraten. Als Getränk diente nur Wein und Wasser.

In sieben von den acht angestellten Versuchen war nach der Mahlzeit eine recht erhebliche Zuckerausscheidung nachzuweisen. Der höchste Procentgehalt betrug 0,203 Proc., die grösste pro Stunde ausgeschiedene Zuckermenge 0,364 g. Die Trommer'sche Probe fiel dreimal positiv aus, in zwei weiteren Fällen zeigte sie ein zweifelhaftes Ergebniss.

Nur in einem Falle (Versuch 8) war nach der Mahlzeit selbst mit der Phenylhydrazinprobe kein Zucker im Harn nachzuweisen; der betr. Harn war sehr verdünnt.

Dagegen enthielten die übrigen Harnportionen entweder bedeutend weniger Zucker, oder es war überhaupt kein Zucker darin nachzuweisen.

Es war also in diesen Versuchen ein erheblicher Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Zuckerausscheidung mit Sicherheit zu erkennen.

In einer zweiten Versuchsreihe (Tabelle VI) bestand die Abends eingeführte Mahlzeit nur aus gebratenem Fleisch (600—900 g) und etwas Käse, als Getränk diente Wein und Wasser. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung dieselbe.

Auch in diesen Versuchen war ein deutlicher Einfluss der Nahrung auf die Zuckerausscheidung zu erkennen. Indessen war die Zucker-

TABELLE VI.

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge	Spec.-Gew.	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
1. 24. XI. 1895.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 200 ccm Wasser.	7 h— 7 h (früh) (Abs.)	390	1021		—	—	0,019	0,072	0,006
	7 h 20 m 600 g Fleisch. 100 g Käse. 1000 ccm Wein.	7 h—11 h	300	1016		—	+	0,080	0,241	0,060
		11 h— 7 h	530	1014		—	—	0,051	0,268	0,034
2. 1. II. 1896.	8 h 200 ccm Kaffee. 2 h 200 ccm Wasser.	7 h— 7 h	400	1027		—	—			
	7 h 20 m 600 g Fleisch. 100 g Käse. 750 ccm Wein. 300 ccm Wasser.	7 h—12 h	150	1030		—	+	0,068	0,102	0,020
		12 h— 7 h	460	1024		—	—	0,022	0,099	0,014
3. 2. II. 1896.	7 h 30 m 200 ccm Kaffee. 2 h 300 ccm Wasser.	7 h— 7 h	480	1028		—	—			
	7 h 20 m 600 g Fleisch. 160 g Käse. 1200 ccm Wein.	7 h—10 h	440	1010		—	—	0,046	0,203	0,068
		10 h— 7 h	520	1022		—	—	0,025	0,132	0,015
4. 3. II. 1896.	8 h 200 ccm Kaffee.	7 h— 7 h	590	1028		—	—	0,024	0,139	0,012
	7 h 15 m 900 g Fleisch. 100 g Käse. 750 ccm Wein. 200 ccm Wasser.	7 h—10 h	180	1031		—	?	0,066	0,120	0,040
	10 h 30 m 400 ccm Wein.	10 h— 7 h	520	1029		—	—	0,030	0,155	0,017

ausscheidung nach der Mahlzeit nicht annähernd so hochgradig, wie bei den meisten Versuchen der vorigen Reihe. Immerhin wurde zweimal ein positiver Ausfall der Nylander'schen Probe beobachtet.

Andere Einflüsse.

Die Beobachtung, dass an heissen Sommertagen eine besonders hohe Zuckerausscheidung zu beobachten war, veranlasste mich, zu prüfen, ob die gleiche Erscheinung zu beobachten sei, wenn man künstlich ähnliche Bedingungen herbeiführte. Ich glaubte, dieses erreichen zu können durch ein Dampfbad.

Ein erster Versuch, bei dem ich nur eine halbe Stunde in dem Dampfraum blieb, fiel negativ aus.

Ein zweiter Versuch ist in Tabelle VII mitgetheilt. Bei diesem Versuch blieb ich eine volle Stunde in dem Dampfraum bei einer Temperatur von 40—44° C. Darauf folgte eine warme Douche, sodann eine Stunde Bettruhe. Die Steigerung der Zuckerausscheidung ist nicht sehr bedeutend, aber doch deutlich zu erkennen. Die Nylander'sche Probe fiel positiv aus.

Tabelle VII.

		Harn von bis	Harnmenge	Spec.-Gew.	Saccharimeter	Trommer'sche Probe	Nylander'sche Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
10. XI. 1895.	8 h 20 m—9 h 30 m im Dampfraum	8 h—11 h	140	1024		—	+	0,055	0,076	0,025
	9 h 30 m—10 h 30 m Bettruhe	11 h— 1 h	60	1027		—	—	0,033	0,020	0,010
	1 h 15 m reichliches Mittagessen. 750 ccm Wein.	1 h— 4 h	145	1029		—	—	0,047	0,068	0,023
		4 h— 8 h	190	1030		—	—			
	8 h sehr reichliches Abendessen. 1000 ccm Bier.	8 h—11 h	310	1019		—	+	0,063	0,196	0,055
		11 h— 8 h	420	1029		—	—	0,040	0,167	0,018

Die Beobachtung von Araki,[1]) dass Hunde, bei denen man eine hochgradige Dyspnoe erzeugt, indem man sie in sehr sauerstoffarmer Luft athmen lässt, eine unter Umständen recht bedeutende Zuckerausscheidung zeigen, legte den Gedanken nahe, die Wirkung der Dyspnoe auf die Zuckerausscheidung beim Menschen zu prüfen.

1) Ueber die Bildung von Milchsäure und Glytose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV.



Aus naheliegenden Gründen nahm ich davon Abstand, die Dyspnose auf dieselbe Weise zu erzeugen, wie Araki es bei Hunden gethan hatte. Es scheint aber, dass man auf andere Weise einen genügend hohen Grad von Dyspnoe nicht erzeugen kann; wenigstens verliefen meine Versuche völlig resultatlos.

Zunächst machte ich den Versuch, längere Zeit hindurch die Zahl der Inspirationen willkürlich auf 2—4 in der Minute herabzusetzen. Ich führte dieses, allerdings mit häufigen Pausen, zwei Stunden lang durch. In dem darauf entleerten Harn — der Versuch wurde am Vormittag nüchtern angestellt, war kein Zucker nachzuweisen.

In einer Reihe von Versuchen suchte ich Dyspnoe durch schnelles Steigen zu erzeugen.

In drei Versuchen bestieg ich je zweimal rasch hintereinander und in möglichst schnellem Tempo den Münsterthurm bis zu den sogenannten Schnecken (ca. 100 m); das Ergebniss war völlig negativ.

Endlich habe ich noch eine Besteigung des Gebweiler Belchens (1400 m) ausgeführt. Ich belastete mich dabei noch durch ein Gewicht von 16 kg und wählte einen verhältnissmässig steilen Weg. Trotzdem vermochte ich weder bei mir, noch bei einem Freunde, der an dem Aufstieg theilnahm, in dem darauf entleerten Harn eine Spur von Zucker nachzuweisen.

Vielleicht werden unsere späteren Betrachtungen dieses negative Ergebniss verständlich erscheinen lassen.

Den Ergebnissen meiner nur an einem Individuum angestellten Versuche wird nur dann Bedeutung beizumessen sein, wenn bei diesem Individuum jede krankhafte Störung des Kohlehydratverbrauches ausgeschlossen werden kann. Ich glaube, dass dieses auf Grund der Versuche selbst geschehen darf. Derartige Excesse im Genuss von Kohlehydraten, wie sie die Versuche mit sich brachten, hätten wohl nicht ungestraft geschehen können, wenn der Stoffwechsel der Versuchsperson in dieser Beziehung nicht völlig intact gewesen wäre.

Ich habe auch einige Versuche mit Einfuhr von Trauben- und Rohrzucker angestellt, um das Verhalten der Versuchsperson dagegen festzustellen. Die Versuche sind in Tabelle VIII mitgetheilt.

Diese Versuche sind wohl geeignet, als weitere Stützen für die Behauptung zu dienen, dass der Kohlehydratstoffwechsel der Versuchsperson durchaus normal war. Denn die nach Einfuhr von 250 g Traubenzucker und 450, bezw. 300 g Rohrzucker beobachtete Zuckerausscheidung ist verhältnissmässig ausserordentlich gering (sehr viel geringer, als sie z. B. Worm-Müller und Miura an ihren Versuchspersonen beobachtet haben).

Um so wunderbarer muss es erscheinen, dass bei dieser Versuchsperson nach reichlicher Zufuhr von Amylaceen, ja schon nach

Tabelle VIII.

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Ausfall der Trommer'schen Probe vor dem Erwärmen mit HCl	Trommer'schen Probe nach dem Erwärmen mit HCl	Nylander'schen Probe vor dem Erwärmen mit HCl	Nylander'schen Probe nach dem Erwärmen mit HCl	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
1.	9 h 250 g Traubenzucker in 1200 ccm Thee.	9 h—10 h	260	1014	—		—		0,037	0,095	0,095
29. XI.		10 h—12 h	230	1009	—		—		0,021	0,048	0,024
1895.		12 h— 1 h	205	1008	—		—				
	1 h 20 m reichliches Mittagessen. 500 ccm Wein.	1 h - 2 h 30 m	540	1004	—		—				
		2 h 30 m - 5 h	250	1012	—		?		0,095	0,237	0,095
		5 h— 8 h	210	1022	—		—		0,037	0,078	0,026
	8 h 15 m mässig reichl. Abendessen.	8 h—11 h	200	1016	—		+		0,070	0,139	0,046
		11 h— 9 h	700	1017	—		—		0,037	0,260	0,026
2.		8 h—11 h	92	1027	—		—				
1. XII.	10 h 300 g Rohrzucker. } in 1200 ccm Wasser.	10 h—11 h	110	1014	—	—	+	+	0,098	0,107	0,107
1895.		11 h—12 h	95	1018	—	—	+	+	0,061	0,058	0,058
	10 h 20 m 150 g Rohrzucker } in 1200 ccm Wasser.	12 h— 2 h	105	1022	?	?	+	+	0,088	0,092	0,046
		2 h— 6 h	77	1021	—	—	—	—	0,058	0,045	0,011
		6 h— 8 h	22	1027	—		—				
	8 h 20 m reichl. Abendessen ohne Kohlehydrate. 1500 ccm Wein.	8 h—10 h	820	1003	—		—		0,017	0,137	0,069
		10 h—12 h	360	1004	—		—		0,014	0,049	0,024
		12 h— 8 h	410	1021	—		+ ?		0,013	0,423	0,053
3.	9 h 300 g Rohrzucker in 1200 ccm Wasser.	9 h—11 h	310	1010	—	—	? +	+	0,064	0,199	0,099
5. XII.		11 h— 1 h	190	1015	—	—	?	?	0,053	0,101	0,051
1895.		1 h— 5 h	105	1021	—	—	—	—	0,035	0,037	0,009
	5 h 180 g Brot. 500 ccm Wasser.	5 h— 8 h	98	1027	—		+		0,077	0,075	0,025
	7 h 200 ccm Wasser.	8 h—10 h	380	1004	—		—		0,015	0,057	0,028
	8 h 20 m Abendessen 750 ccm Bier.	10 h—12 h	450	1003	—		—		0,013	0,059	0,029
		12 h— 9 h	770	1011	—		—		0,063	0,487	0,061

Mahlzeiten, die als besonders reichlich nicht bezeichnet werden konnten (z. B. in den in Tabelle IV unter 1 und 2 mitgetheilten Versuchen nach dem Abendessen) häufig eine Zuckerausscheidung beobachtet wurde, die sehr wohl schon mit weniger empfindlichen Reactionen nachgewiesen werden konnte. Bisher waren fast alle Autoren darin einig gewesen, dass nach Zufuhr von Amylaceen keine Spur von Zucker in den Harn übergehe, z. B. hatte Miura selbst mit der Phenylhydrazinprobe nach Einfuhr von überaus reichlichen Stärkemengen keine Zuckerausscheidung nachzuweisen vermocht. Wie sind diese Widersprüche zu erklären?

Meiner Ansicht nach nur dadurch, dass wir annehmen, dass die Zuckerausscheidung nicht allein abhängig ist von der Grösse der

Kohlehydratzufuhr, sondern das andere Momente darauf einen wesentlichen Einfluss ausüben.

Vielleicht wird eine theoretische Ueberlegung uns einige derartige Momente erkennen lassen. Wir dürfen wohl mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit annehmen, dass beim normalen Menschen eine vermehrte Zuckerausscheidung durch die Nieren eine Ueberschwemmung des Organismus mit Traubenzucker anzeigt, der zu begegnen die übrigen Regulationsvorrichtungen nicht ausreichen. Ob eine reichliche Kohlehydratzufuhr zu einer derartigen Ueberschwemmung führt oder nicht, das wird wesentlich abhängig sein von der Grösse des Kohlehydratverbrauches in der gegebenen Zeit. Der Kohlehydratverbrauch aber wird offenbar erheblich gesteigert durch Arbeitsleistungen des Organismus; als solche kommen in Betracht Muskelarbeit und Wärmeabgabe.

Wie energisch gerade Muskelarbeit und Wärmeabgabe auf den Kohlehydratbestand des Organismus einwirken, geht in sehr anschaulicher Weise aus Versuchen von Külz[1]) hervor, der bei Hunden und Kaninchen die Leber nahezu völlig glykogenfrei fand, wenn dieselben unmittelbar nach einer Periode reichlicher Fütterung erhebliche Muskelarbeit geleistet hatten oder einer bedeutenden Wärmeentziehung ausgesetzt gewesen waren.

Wenn unsere Ueberlegungen zutreffend waren, so müssen wir erwarten, dass die Zuckerausscheidung nach Zufuhr grosser Kohlehydratmengen sehr verschieden ausfallen wird, je nachdem der Kohlehydratverbrauch durch Arbeitsleistungen gesteigert ist oder nicht. Und in der That scheint mir aus meinen Versuchen hervorzugehen, das Muskelarbeit und Wärmeabgabe von grossem Einfluss auf die Zuckerausscheidung sind. Es ist jedenfalls bemerkenswerth, dass nach der Zufuhr gewisser Stärkemengen eine Zuckerausscheidung nur bei vollständiger Ruhe und hoher Umgebungstemperatur beobachtet wurde. Dies war z. B. der Fall in den Versuchen der Tabelle V, in denen die Versuchsperson sich nach der Mahlzeit unthätig in einem warmen Zimmer aufhielt. Dass auch die 24 stündige Zuckerausscheidung zu recht beträchtlicher Höhe gesteigert werden kann, wenn Muskelarbeit und Wärmeabgabe möglichst beschränkt sind, geht aus einem Versuche hervor, dessen Resultat in Tabelle IX mitgetheilt ist. An dem betr. Tage nahm die Versuchsperson ein reichliches Mittag- und Abend-

1) Kübz, Ueber den Einfluss angestrengter Körperbewegung auf den Glyhopengehalt der Leber. Pflügers Archiv. Bd. 24. S. 41. 1881.

— Ueber den Einfluss der Abheilung auf den Glyhopengehalt der Leber. Ebendas. S. 46.

essen zu sich und hielt sich während des ganzen Tages in einem sehr warmen Zimmer (ca. 24° C.) auf. Die 24 stündige Zuckerausscheidung an diesem Tage ist die höchste, die überhaupt beobachtet wurde.

Tabelle IX.

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	Trommer'sche Probe	Nylander'che Probe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschiedene Zuckermenge g
14.XII.1895.	1750	1019	—	+	0,132	2,310

Die Vermuthung lag nahe, dass diese beiden Factoren auch auf die Zuckerausscheidung nach Zufuhr von löslichen Zuckerarten (auf die „alimentäre Glykosurie") von Einfluss sein würden. Ich konnte darüber nur noch zwei Versuche anstellen, die in Tabelle X mitgetheilt sind.

Tabelle X.

Nr. und Datum		Harn von bis	Harnmenge	Spec. Gew.	Saccharimeter	Trommer'scheProbe	Nylander'scheProbe	Zuckergehalt Proc.	Ausgeschied. Zuckermenge g	Durchschnittl. stündl. ausgeschied. Zuckermenge g
1. 31.VII. 1896.	7 h 200 g Trauben-Zucker in 1000 ccm Thee.	7 h—10 h	430	1013	+0,4	+	+	0,480	2,064	0,688
	7 h—9 h Bettruhe.	10 h— 1 h	310	1011	+0,0	—	+	0,078	0,242	0,081
	1 h 20 m Mittagessen. 8 h Abendessen.	1 h — 7 h früh	1550	1017	+0,1	—	—	0,042	0,651	0,036
2. 3.VIII. 1896.	7 h 200 g Traubenzucker in 1000 ccm Thee.	7 h—10 h	280	1016	—0,1	—	—	0,022	0,062	0,021
	7 h—9 h Muskelarbeit (s. Text).	10 h— 1 h	220	1015	—0,1	—	—	0,038	0,084	0,028
	1 h 30 m Mittagessen. 8 h 30 m Abendessen.	1 h— 7 h früh	1280	1019	—0,1	—	—	0,048	0,614	0,034

An beiden Tagen nahm die Versuchsperson je 200 g Traubenzucker (in 1000 ccm Thee). Am ersten Tage folgte darauf eine zweistündige Bettruhe, am zweiten Tage dagegen wurde während der zwei auf die Zuckereinfuhr folgenden Stunden (durch Hanteln, Besteigen des Münsterthurmes etc.) möglichst ausgiebige Muskelarbeit geleistet.

Das Ergebniss bestätigt durchaus unsere Vermuthungen. Während in dem ersten Versuche der nach der Traubenzuckereinfuhr entleerte Harn 0,480 Proc. Zucker enthielt — was im Vergleich zu den oben mitgetheilten Versuchen als ein ausserordentlich hoher Zuckergehalt bezeichnet werden muss —, enthielt derselbe in dem zweiten Versuche nur 0,022 Proc.

Mit einigen Worten muss ich noch auf die auffällige Erscheinung eingehen, dass eine Vermehrung der Zuckerausscheidung auch nach reichlichen Mahlzeiten beobachtet wurde, die fast völlig frei von Kohlehydraten waren (s. die Versuche der Tabelle VI).

Dass im thierischen Organismus aus Eiweiss Kohlehydrat, und — direct oder indirect — auch Zucker, gebildet wird, ist mit Sicherheit nachgewiesen. Ob aber diese Zuckerbildung in solchem Umfange und mit solcher Schnelligkeit vor sich geht, dass man auf diese Weise die gesteigerte Zuckerausscheidung erklären könnte, dafür fehlen uns noch geeignete Anhaltspunkte.

Vorläufig erscheint mir die Annahme wahrscheinlicher, dass bei reichlicher Eiweisszufuhr — eine Spaltung der Eiweisskörper, bei der jedenfalls schon lebendige Kraft frei wird, erfolgt ja offenbar sehr schnell — der Zuckerverbrauch herabgesetzt wird. Die Möglichkeit muss aber auch zugegeben werden, dass die beobachtete, nicht sehr hochgradige Steigerung der Zuckerausscheidung lediglich durch die Verminderung des Zuckerverbrauches, den die Versuchsanordnung mit sich brachte, herbeigeführt wurde.

Dafür, dass in der That bereits eine Verminderung des Zuckerverbrauches, herbeigeführt durch Beschränkung von Muskelarbeit und Wärmeabgabe, selbst ohne jede Nahrungszufuhr, eine Steigerung der Zuckerausscheidung berbeiführen kann, scheint mir der Umstand zu sprechen, dass nach einem Dampfbade eine vermehrte Zuckerausscheidung beobachtet wurde (s. Tab. VII). Indessen möchte ich auf das Ergebniss des einzigen in dieser Beziehung angestellten Versuches kein allzugrosses Gewicht legen.

Dass Muskelarbeit und Wärmeabgabe, d. h. dass die Grösse des Zuckerverbrauches von erheblichem Einfluss auf die normale Zuckerausscheidung (die physiologische Glykosurie) ist, dürfen wir somit wohl mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit annehmen. Sicherlich wird es noch eine grosse Reihe von Momenten geben, die die Zuckerausscheidung beeinflussen. Diese Momente im einzelnen Versuch zu übersehen, ist ausserordentlich schwierig, sie aus theoretischen Erwägungen abzuleiten, zur Zeit kaum möglich. Vermuthen können wir nur, dass alles, was auf die Resorption im Darmkanal,

die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit, die Wirkungsweise der verschiedenen Vorrichtungen, die den Zuckergehalt des Blutes reguliren, die Blutvertheilung und die Nierenthätigkeit einwirkt, auch die Zuckerausscheidung beeinflussen wird. Der Versuch, solche Einflüsse nachzuweisen, dürfte indessen, da die durch sie bedingten Schwankungen wohl nur geringfügig und die uns zu Gebote stehenden Methoden nicht ausreichend sind, auf kaum zu überwindende Schwierigkeiten stossen.

Ergebnisse.

Die Versuchsperson scheidet in 24 Stunden 0,36 bis 1,95 g Traubenzucker aus. Der Zuckergehalt des Harnes schwankt zwischen 0,027 und 0,178 Proc., beträgt aber meistens 0,05 bis 0,06 Proc.

Die Art der Nahrung — gemischte Nahrung, reine Fleischkost, reine vegetabilische Kost — scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die 24stündige Zuckerausscheidung zu haben.

Längere Zeit — 8, bezw. 28 Tage — fortgesetzte, sehr erhebliche Vermehrung der Kohlehydratzufuhr führte keine Steigerung der 24stündigen Zuckerausscheidung herbei.

Innerhalb eines Tages liessen sich erhebliche Schwankungen der Zuckerausscheidung nachweisen. Dieselben schienen bedingt zu sein durch die Nahrungsaufnahme.

Insbesondere wenn nach ca. 23stündiger Carenz eine an Amylaceen sehr reiche Mahlzeit eingeführt wurde, liess sich eine nicht unbedeutende Steigerung der Zuckerausscheidung nachweisen. Der Zuckergehalt des Harnes stieg unter diesen Umständen bis zu 0,203 Proc.

Indessen haben auch andere Momente einen wesentlichen Einfluss auf die Zuckerausscheidung; es scheint, dass Muskelarbeit und Wärmeabgabe — durch die der Zuckerverbrauch gesteigert wird — selbst nach reichlicher Kohlehydratzufuhr eine Steigerung der Zuckerausscheidung verhindern können; dagegen kommt bei möglichster Beschränkung von Muskelarbeit und Wärmeabgabe eine Steigerung der Zuckerausscheidung viel leichter zu Stande.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Naunyn, spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung, die er mir stets in reichstem Maasse hat zu Theil werden lassen, meinen tief gefühlten Dank aus.

II.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

129. Ueber die Uroprotsäure, einen neuen Bestandtheil des Harnes.

Von
Dr. Max Cloetta.

Wenn man eingeengten Harn, namentlich von Hunden nach Fleischfütterung, mit Alkohol versetzt, so scheidet sich ein Niederschlag ab, der eine teigartige Beschaffenheit hat, sich leicht wieder in Wasser löst und abermals mit Alkohol gefällt werden kann. Diese Masse enthält neben Salzen und anderen Harnbestandtheilen eine Substanz, deren Natur bisher ganz unbekannt war. Nachdem frühere, mehr beiläufige, von Prof. Schmiedeberg unternommene Versuche zur Reindarstellung dieses constanten Harnbestandtheils nicht zum Ziele geführt hatten, ist es mir schliesslich gelungen, aus jener Masse eine eigenartige Säure zu isoliren, die als ein Abkömmling der Eiweissstoffe angesehen werden muss, und die ich deshalb Uroprotsäure nennen will.

Die im Wasser sehr leicht lösliche Uroprotsäure wird aus ihren schwach alkalischen Lösungen durch Kupferacetat gefällt. Ich versuchte zuerst, dieses Verhalten zur Isolirung der Säure zu benutzen, indem ich den Harn zur Entfernung der Phosphorsäure mit Kalkmilch versetzte, das Filtrat mit Essigsäure neutralisirte, eindampfte und den Rückstand zur Entfernung des Harnstoffs der Dialyse unterwarf. Die auf dem Dialysator zurückgebliebene Flüssigkeit wurde dann mit Kali schwach alkalisch gemacht und mit Kupferacetat ausgefällt, der Niederschlag in Essigsäure gelöst, filtrirt, wobei eine dunkelbraune Masse (Uromelanin) auf dem Filter zurückblieb, das Filtrat durch Zusatz von ein wenig Kali wieder gefällt und der Niederschlag durch abermaliges Lösen in Essigsäure und Ausfällen mit Kali gereinigt. Doch gelang die Reindarstellung der Uroprot-

säure in dieser Weise nicht. Die Niederschläge gaben, trotzdem eiweissfreier Harn angewendet war, meist die Biuretreaction und enthielten durch Chlorbaryum direct nachweisbare Schwefelsäure. Dementsprechend zeigten die verschiedenen Präparate bei der Elementaranalyse keine genügende Uebereinstimmung. Deshalb benutzte ich das folgende Verfahren, nach welchem die Säure in Form ihrer Baryumverbindungen erhalten wird.

Darstellung des uroprotsauren Baryums.

Der Harn wird entweder direct oder nach vorheriger Ausfällung mit Kalk oder Baryt und nach der Entfernung des Ueberschusses dieser Basen durch Kohlensäure und dem Neutralisiren mit Schwefelsäure bis zur Syrupconsistenz eingedampft, wobei darauf zu achten ist, dass er niemals eine saure Reaction annimmt, während eine schwach alkalische Reaction weniger schadet. Darauf wird der Harnrückstand unter Erwärmen mit Aetzbaryt vollständig gesättigt und mit dem vierfachen Volumen Alkohol von 95 Proc. versetzt. Dabei entsteht ein reichlicher, grobflockiger, gelbbrauner Niederschlag, der sich leicht absetzt. Er wird auf dem Filter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen, wobei alle Salze und ein grosser Theil anderer Substanzen entfernt werden, während basisch-uroprotsaures Baryum ungelöst bleibt. Dann wird dieses letztere mit verdünnter Schwefelsäure bis zur schwach saueren Reaction behandelt, so dass die Uroprotsäure in Lösung geht. Man filtrirt die Lösung ab, wäscht so lange mit Wasser nach, als Alkohol in einer Probe noch eine Fällung bewirkt, neutralisirt die saure Flüsssigkeit mit Baryumcarbonat, engt sie auf dem Wasserbade ein, wobei wieder auf eine völlig neutrale oder ganz leicht alkalische Reaction zu achten ist, entfärbt sie mit Thierkohle, concentrirt sie nöthigenfalls weiter und entfärbt nochmals, bis die Lösung farblos oder höchstens schwach gelblich gefärbt erscheint. Auf Zusatz des 6—8 fachen Volumens heissen Alkohols von 95 Proc. entsteht ein weisser flockiger Niederschlag von uroprotsaurem Baryum, den man 12 bis 24 Stunden absitzen lässt, worauf man den Alkohol abgiessen kann. Die ersten Präparate, die ich in dieser Weise erhielt, und die bei der Analyse keine übereinstimmenden Resultate gaben, waren noch mit Indican verunreinigt, dessen Gegenwart am sichersten daran zu erkennen war, dass nach dem Kochen der Substanz mit Schwefelsäure beim Schütteln der Flüssigkeit mit Aether dieser durch Aufnahme von Indirubin sich schön roth färbte. Wäscht man den Niederschlag von basisch-uroprotsaurem Baryum so lange mit Wasser aus, bis kein

Indican mehr in dieses übergeht, so wird dabei auch die Baryumverbindung der Uroprotsäure schliesslich vollständig gelöst. Wäscht man diese aber nur 3—4 mal unter Umrühren mit mässigen Mengen von Wasser aus, so zeigt das letztere schliesslich nur noch schwache Indicanreaction. Wird nun der ausgewaschene Niederschlag in der angegebenen Weise mit verdünnter Schwefelsäure, das Filtrat mit Baryumcarbonat u. s. w. behandelt und die eingeengte Lösung statt mit kaltem, mit heissem Alkohol gefällt, so bleibt der Rest des Indicans in der alkoholischen Flüssigkeit, und eine Lösung des in dieser Weise dargestellten uroprotsauren Baryums färbt sich beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure zwar in charakteristischer Weise dunkler, giebt aber an Aether kein Indirubin mehr ab. Die Präparate VI und VII wurden nach dem Trocknen wieder in Wasser gelöst, nochmals mit Thierkohle entfärbt und mit Alkohol gefällt. Der vom Niederschlag abfiltrirte Alkohol war ganz wasserhell. Was die Menge der im Harn vorkommenden Uroprotsäure betrifft, so lassen sich darüber auf Grund der angegebenen Darstellungsweise nur ungefähre Angaben machen. Aus 4 Litern Harn erhielt ich durchschnittlich 2 g der Baryumverbindung, wenn die Hunde reichlich mit Fleisch gefüttert waren.

Eigenschaften und Zusammensetzung des uroprotsauren Baryums.

Das uroprotsaure Baryum bildet nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure ein sehr lockeres, leichtes, weisses Pulver, dass beim Stehen an feuchter Luft zu einer zähen, gummiartigen, grauen Masse zusammensintert. Die Säure enthält Stickstoff und Schwefel. Beim Kochen mit alkalischer Kupferlösung tritt schwache Reduction ein, die wahrscheinlich vom Schwefel abhängig ist, denn nach vorherigem Kochen der Lösung mit verdünnter Salzsäure wird die Reduction eher geringer, so dass die Gegenwart von Glykosiden oder Kohlehydraten, namentlich auch Glykogen, ausgeschlossen ist. Bei diesem Kochen mit verdünnterer Säure färbt sich die Lösung erst gelb, dann orange und zuletzt bräunlich-orange. Diese Uebergänge der Färbung geben auf das deutlichste die verschiedenen Nuancen des Harnfarbstoffes wieder. Durch längeres Erhitzen mit concentrirter Salzsäure erhält man nach dem Neutralisiren der Lösung beim Erwärmen mit Kupferacetat eine Verbindung von Kupfer mit einer schwarzen Masse, die als Uromelanin aufgefasst werden muss.

Für die Analysen wurde das uroprotsaure Baryum erst unter eine feuchte Glocke gebracht und dann, bevor jedoch es gummiartig



geworden war, im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zum constanten Gewicht getrocknet. Durch eine solche vorausgehende Wässerung wird der Alkohol sicher vollständig verdrängt, während er sonst auch bei langem Stehen im Vacuum derartigen amorphen Substanzen oft sehr fest anhaftet.

Hinsichtlich der Ausführung der Analysen ist nur zu bemerken, dass die Substanz bei der Verbrennung für die C- und H-Bestimmung im Schiffchen mit saurem Kaliumchromat und mit Bleichromat gemischt wurde. Für die Ba- und S-Bestimmung wurde sie im Porzellantigel mit Natriumcarbonat und Salpeter (9:1) gemischt und geglüht und die Schwefelsäure im Filtrat der gelösten Schmelze und das Baryum in dem unlöslichen, aus Baryumcarbonat bestehenden Rückstand in der gewöhnlichen Weise bestimmt. Im Folgenden sind die Präparate in der Reihenfolge aufgeführt, in welcher sie dargestellt und analysirt wurden.

Präparat I. In der angegebenen Weise aus 4 Litern Hundeharn dargestellt.

1. 0,2893 Substanz
geben 0,2950 CO_2 = 0,0804 C = 27,78 Proc. u. 0,1140 H_2O = 0,0126 H = 4,38 Proc.
2. 0,2428 Substanz
geben 0,2453 „ = 0,0669 „ = 27,55 „ „ 0,0955 „ = 0,0106 „ = 4,36 Proc.
3. 0,1979 Substanz
geben 0,2000 „ = 0,0545 „ = 27,53 „ „ 0,0791 „ = 0,0088 „ = 4,44 Proc.
Im Mittel: 27,62 Proc. C — Im Mittel: 4,39 Proc. H

4. 0,2791 Substanz geben nach Kjehdahl 0,0275 N = 9,85 Proc.
5. 0,2329 „ „ „ „ 0,0228 „ = 9,78 „
Im Mittel 9,81 Proc. N

6. 0,3316 Substanz
geben 0,1056 $BaSO_4$ = 0,0621 Ba = 18,73 Proc. u. 0,0326 $BaSO_4$ = 0,00447 S = 1,34 Proc.
7. 0,2520 Substanz
geben 0,0805 $BaSO_6$ = 0,0473 „ = 18,77 %
Im Mittel 18,75 Ba

Diese Zahlen geben für dieses uroprotsaure Baryum die Zusammensetzung:

$$C_{66}H_{122}Ba_4N_{20}SO_{67} + \tfrac{1}{2}H_2O$$

	ber.	gef.
C	27,74	27,62
H	4,30	4,39
Ba	19,19	18,75
N	9,80	9,81
S	1,12	1,34

Präparat II. Der Hundeharn wurde mit Kalkmilch versetzt, das Filtrat mit Kohlensäure behandelt, mit Schwefelsäure neutralisirt, eingedampft und heiss mit Barythydrat gefällt, dann weiter wie angegeben verfahren.

1. 0,2203 Substanz
geben 0,2498 CO_2 = 0,0681 C = 30,91 Proc. u. 0,0983 H_2O = 0,0109 H = 4,94 Proc.
2. 0,1934 Substanz
geben 0,2200 „ = 0,0600 „ = 31,02 „ u. 0,0892 „ = 0,0099 „ = 5,12 „
Im Mittel 30,96 Proc. C Im Mittel 5,03 Proc. H
3. 0,2032 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0205 N = 10,08 Proc.
4. 0,2102 „ „ „ „ 0,0207 „ = 9,84 „
Im Mittel 9,96 Proc. N
5. 0,3739 Substanz
geben 0,0558 $BaSO_4$ = 0,0328 Ba = 8,77 Proc. u. 0,0374 $BaSO_4$ = 0,0051 S = 1,37 Proc.
6. 0,2050 Substanz
geben 0,0318 „ = 0,0187 „ = 9,12 „
Im Mittel 8,94 Proc. Ba.

Diese Zahlen geben für das Präparat die folgende Zusammensetzung:

$$2(C_{66}H_{126}Ba_2N_{18}SO_{70}) + C_{66}H_{129}BaN_{19}SO_{69}$$

	ber.	gef.
C	31,05	30,96
H	4,97	5,03
Ba	8,95	8,94
N	10,06	9,96
S	1,25	1,37

Präparat III. Der Harn wurde nicht mit Kalkhydrat, sondern von vornherein mit Barythydrat behandelt.

1. 0,1916 Substanz
geben 0,1930 CO_2 = 0,0526 C = 27,45 Proc. u. 0,0674 H_2O = 0,0075 H = 3,91 Proc.
2. 0,2313 Substanz
geben 0,2303 „ = 0,0628 „ = 27,16 „ u. 0,0871 „ = 0,0096 „ = 4,16 „
Im Mittel 27,30 Proc. C Im Mittel 4,03 Proc. H
3. 0,2017 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0191 N = 9,46 Proc.
4. 0,1027 „ „ „ „ 0,0099 „ = 9,64 „
Im Mittel 9,55 Proc. N
5. 0,3307 Substanz
geben 0,1606 $BaSO_4$ = 0,0944 Ba = 28,54 Proc. u. 0,0260 $BaSO_4$ = 0,00357 S = 1,07 Proc.
6. 0,2728 Substanz
geben 0,1330 „ = 0,0782 „ = 28,66 „
Im Mittel 28,60 Proc. Ba

Den gefundenen Zahlen entspricht die Formel:

$$C_{66}H_{108}Ba_6N_{20}SO_{54}$$

	ber.	gef.
C	27,32	27,30
H	3,72	4,03
Ba	28,36	28,60
N	9,66	9,55
S	1,10	1,07

Präparat IV. Der Harn zuerst mit Kalkmilch gefällt.



1. 0,1820 Substanz
geben 0,1844 CO_2 = 0,0503 C = 27,63 Proc. u. 0,0729 H_2O = 0,0081 H = 4,45 Proc.
2. 0,1806 Substanz
geben 0,1825 " = 0,0498 " = 27,57 " u. 0,0770 " = 0,0085 " = 4,70 "
Im Mittel 27,60 Proc. C Im Mittel 4,57 Proc. H
3. 0,1927 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0185 N = 9,60 Proc.
4. 0,2425 " " " " 0,0237 " = 9,77 "
Im Mittel 9,68 Proc. N
5. 0,2394 Substanz
geben 0,1000 $BaSO_4$ = 0,0588 Ba = 24,56 Proc. u. 0,0200 $BaSO_4$ = 0,0027 S = 1,12 Proc.
6. 0,3002 Substanz
geben 0,1241 " = 0,0729 " = 24,28 "
Im Mittel 24,42 Proc. Ba.

Nach den vorstehenden Zahlen ist die Formel dieses Präparates:

$C_{66}H_{118}Ba_5N_{20}SO_{59}$

	ber.	gef.
C	27,77	27,60
H	4,13	4,57
Ba	24,04	24,42
N	9,82	9,68
S	1,12	1,12

Präparat V. Genau wie das vorige dargestellt. Bei der Analyse stellte sich aber heraus, dass das Präparat ganz frei von Ba war. Die Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung liess sich nicht feststellen. Wahrscheinlich enthielt die Substanz andere Basen, auf die bei der Analyse nicht geachtet wurde.

1. 0,1879 Substanz
geben 0,2340 CO_2 = 0,0638 C = 33,96 Proc. u. 0,0888 H_2O = 0,0098 H = 5,21 Proc.
2. 0,1868 Substanz
geben 0,2290 " = 0,0624 " = 33,44 " u. 0,0910 " = 0,0101 " = 5,40 "
Im Mittel 33,70 Proc. C Im Mittel 5,30 Proc. H
3. 0,2216 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0247 = 11,14 Proc.
4. 0,2425 Substanz geben 0,0265 $BaSO_4$ = 0,0036 S = 1,48 Proc.

Aus diesen Zahlen lässt sich folgende Formel ableiten:

$C_{66}H_{123}N_{19}SO_{70} + \frac{1}{2}H_2O$

	ber.	gef.
C	33,81	33,70
H	5,29	5,30
N	11,36	11,14
S	1,35	1,48

Präparat VI. Nach dem Trocknen in der oben angegebenen Weise in Wasser gelöst, mit Thierkohle vollständig entfärbt und dann mit Alkohol gefällt.

1. 0,1945 Substanz
geben 0,1874 CO_2 = 0,0511 C = 26,27 Proc. u. 0,0740 H_2O = 0,0082 H = 4,21 Proc.
2. 0,1644 Substanz
geben 0,1608 „ = 0,0438 „ = 26,64 „ u. 0,0635 „ = 0,0070 „ = 4,25 „
Im Mittel 26,45 Proc. C Im Mittel 4,23 Proc. H.
3. 0,2100 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0190 N = 9,09 Proc.
4. 0,2121 Substanz
geben 0,0940 $BaSO_4$ = 0,0552 Ba = 26,02 Proc. u. 0,0174 $BaSO_4$ = 0,0024 S = 1,12 Proc.
5. 0,2026 Substanz
geben 0,0904 „ = 0,0531 „ = 26,20 „
Im Mittel 26,11 Proc. Ba.

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Zusammensetzung dieses Präparates wie folgt:

$$C_{66}H_{118^1/_2}Ba_{5^3/_4}N_{20}SO_{61}$$

	ber.	gef.
C	26,52	26,45
H	3,96	4,23
Ba	26,37	26,11
N	9,37	9,09
S	1,07	1,12

Präparat VII. Wie das vorige durch Umfällen gereinigt.

1. 0,1777 Substanz geben 0,1730 CO_2 = 0,0471 C = 26,50 Proc. und 0,0652 H_2O = 0,0072 H = 4,05 Proc.
2. 0,2017 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0191 N = 9,46 Proc.
3. 0,2075 Substanz geben 0,0780 Ba SO_4 = 0,0458 Ba = 22,07 Proc. und 0,0173 $BaSO_4$ = 0,0023 S = 1,10 Proc.

Die Formel dieses Präparates ist nach diesen Zahlen:

$$C_{66}H_{120^1/_2}Ba_{4^3/_4}N_{20}SO_{69}$$

	ber.	gef.
C	26,58	26,50
H	4,04	4,05
Ba	21,84	22,07
N	9,39	9,46
S	1,07	1,10

0,7913 Substanz vom Präparat VII werden im Vacuum neben Schwefelsäure bei 100° bis zum constanten Gewicht getrocknet und verlieren dabei 0,0415 H_2O = 5,24 Proc. Nach dem Trocknen bei 100° hat also das Präparat die Zusammensetzung

$$C_{66}H_{102^1/_2}Ba_{4^3/_4}N_{20}SO_{60}$$

	ber.	gef.
$9H_2O$	5,43	5,24 Proc.

Substituirt man in den vorstehenden Verbindungen je 1 Atom Ba durch 2 Atome H, betrachtet dann die Formel der freien Säure mit der geringsten Anzahl von O-Atomen als Grundlage und setzt den O, den die übrigen Präparate mehr enthalten, ausserhalb der

Hauptformel als H_2O, so hat man für die Präparate mit 20 Atomen N die folgende, nach aufsteigendem Wassergehalt geordnete Reihe.

1. $C_{66}H_{120}N_{20}SO_{54}$, Präparat III.
2. $C_{66}H_{118}N_{20}SO_{54} + 5H_2O$, Präparat IV.
3. $C_{66}H_{100}N_{20}SO_{54} + 6H_2O$, Präp. VII, bei 100° im Vacuum getrocknet.
4. $C_{66}H_{116}N_{20}SO_{54} + 7H_2O$, Präparat VI.
5. $C_{66}H_{104}N_{20}SO_{54} + 13\frac{1}{2}H_2O$, Präparat I.
6. $C_{66}H_{100}N_{20}SO_{54} + 15H_2O$, Präparat VII bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum getrocknet.

Aus dieser Zusammenstellung ergiebt sich zunächst, dass eine gewisse Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl der H-Atome in der Grundformel besteht, über die wir zunächst nicht hinwegkommen. Wir müssen uns daher damit begnügen, eine mittlere Anzahl von 116 Atomen anzunehmen. Da das Präparat VII auch nach dem Trocknen im Vacuum bei 110° immer noch $6H_2O$ mehr enthält, als das erste Präparat der obigen Reihe, so bleibt es zweifelhaft, ob die Formel mit dem kleinsten O-Gehalt in der That die zutreffende ist, oder ob von dem H_2O, das die übrigen Präparate mehr enthalten, ein Theil davon der Formel selbst angehört. Vorläufig wenigstens muss der Uroprotsäure die Formel

$$C_{66}H_{116}N_{20}SO_{54} + n\,H_2O$$

ertheilt werden.

Was den Ursprung der Uroprotsäure betrifft, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass sie ein directer Eiweissabkömmling ist. Dafür spricht vor allem ihr Schwefelgehalt, aber auch ihre ganze Zusammensetzung. Von den Eiweisskörpern unterscheidet sie sich scharf durch das Fehlen der Biuretreaction. Vergleicht man ihre Zusammensetzung mit der des Serumalbumins,[1] so könnte sie aus diesem durch blosse Oxydation entstanden sein, nach der folgenden Gleichung:

$$\underset{\text{Serumalbumin}}{C_{78}H_{122}N_{20}SO_{24}} + 57\,O = \underset{\text{Uroprotsäure}}{C_{66}H_{116}N_{20}SO_{54}} + 12\,CO_2 + 3\,H_2O$$

Von den „circulirenden" Eiweissstoffen kommen als Muttersubstanz der Uroprotsäure nur noch die Globuline in Betracht. Das Paraglobulin hat die Zusammensetzung $C_{117}H_{182}N_{30}SO_{38}$.[2] Aus ihm kann die Uroprotsäure nicht durch blosse Oxydation entstehen, sondern es muss zugleich N austreten. Dies könnte so geschehen, dass durch fermentative Vorgänge kohlenstoff- und stickstoffhaltige

1) Vgl. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Phar. Bd. XXXIX. S. 47. 1897.
2) Vgl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 14.

Atomgruppen abgespalten werden und aus dem schwefelhaltigen Rest dann durch Oxydation die Uroprotsäure gebildet wird. Wahrscheinlich ist aber die letztere das Product einer blossen Oxydation des betreffenden Eiweisskörpers, sei dieser nun ein Albumin oder ein Globulin. Der hohe O-Gehalt der Säure spricht dafür, dass bei ihrer Entstehung eine sehr intensive Oxydation thätig gewesen sein muss. Diese hat denn auch die Atomgruppe vernichtet, von welcher die Biuretreaction der Eiweisskörper abhängt. Wenn dabei der Eiweisskörper zugleich eine Spaltung erfahren haben sollte, so ist diese als eine Oxydation anzusehen. Die Uroprotsäure ist also wenigstens der Hauptsache nach ein Oxydationsproduct, und ihre Existenz ist als ein Beweis dafür anzusehen, dass im Organismus die Eiweisskörper einer Oxydation unterliegen, ohne dass sie vorher völlig gespalten, gleichsam zertrümmert zu werden brauchen.

Ob die beiden Präparate II und V (S. 33 und 34), welche statt 20 nur 19 und 18 Atome N enthalten, diese Abweichung nur infolge von Analysenfehlern oder Verunreinigungen zeigen oder bei der Darstellung entstandene Kunstproducte sind, indem aus der Uroprotsäure infolge der Einwirkung des Baryts NH_3 ausgetreten sein könnte, oder ob thatsächlich solche Uroprotsäuren mit geringerem N-Gehalt als 20 Atome auf 66 Atome C existiren, lässt sich zunächst nicht entscheiden. In Analogie mit den Melaninen[1]) ist es nicht unwahrscheinlich, dass es Uroprotsäuren von verschiedener Zusammensetzung giebt.

Die von Siegfried[2]) unter dem Namen Fleischsäure beschriebene Verbindung enthält 3 Atome N auf 10 Atome C, also fast in dem gleichen Verhältniss wie die Uroprotsäure. Von dieser unterscheidet sich jene, die ein Antipepton ist, durch die Biuretreaction und durch das Fehlen des Schwefels. Das Chromogen, welches Plósz[3]) als Muttersubstanz seines Melanins ansieht, ist, wie auch das letztere, in Amylalkohol löslich, die Uroprotsäure und das aus ihr entstandene Uromelanin sind dagegen darin unlöslich.

Um die Spaltungsproducte der Uroprotsäure kennen zu lernen, versetzte ich eine Lösung von uroprotsaurem Baryum mit verdünnter Schwefelsäure, filtrirte vom Baryumsulfat ab und erhielt die Flüssigkeit in einer Retorte so lange im Sieden, bis das Destillat keine deutliche saure Reaction mehr zeigte, was etwa nach 24 Stunden eintrat. Der anfänglich kaum merklich gelblich gefärbte Retorteninhalt nimmt erst eine stärker gelbe, dann eine orange-bräunliche und schliesslich eine ziemlich tiefbraune Färbung an. Nach der Beendigung des

1) Vergl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 83.

2) Du Bois-Reymond's Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abtheilung. 1894. S. 401.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. VIII. S. 85. 1884.



Siedens wurde die braune Flüssigkeit mit einer reichlichen Menge einer Lösung von neutralem Kupferacetat versetzt und zum Sieden erhitzt, der gebildete dunkelbraune, kupferhaltige Niederschlag auf dem Filter ausgewaschen, dann mit verdünnter Salzsäure behandelt, wobei Kupfer und etwas Substanz in Lösung gingen, während auf dem Filter das freie Melanin zurückblieb, welches sich beim Erwärmen leicht in ammoniakhaltigem Wasser löste. Die ammoniakalische Lösung wurde mit Essigsäure schwach angesäuert, mit Kupferacetat versetzt und erwärmt, die gebildete feinflockige Kupferverbindung auf dem Filter gesammelt, bis zum Verschwinden der Chlorreaction ausgewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.[1]) Dieses uromelaninsaure Kupfer bildete ein metallig glänzendes, fast schwarzes Pulver, das bei der Analyse folgende Zahlen gab:

1. 0,1188 Substanz geben 0,1888 CO_2 = 0,0515C = 43,35 Proc. 0,0480H_2O = 0,0053H = 4,46 Proc.

2. 0,1352 Substanz geben nach Kjeldahl 0,0178N = 13,16 Proc. und nach dem Abdestilliren des Ammoniaks 12,20 Proc. Cu.

Eine aus Mangel an Substanz blos qualitative Prüfung ergab die Anwesenheit von Schwefel.

Eine sichere Formel lässt sich aus diesen Zahlen, namentlich wegen der fehlenden Schwefelbestimmung, nicht berechnen. Wahrscheinlich hat die Substanz die folgende Zusammensetzung:

$$C_{57}H_{69}Cu_3N_{15}SO_{24}$$

	ber.	gef.
C	43,62	43,35
H	4,40	4,46
Cu	12,05	12,20
N	13,38	13,16

Dieser dunkelbraune Körper ist seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung nach unzweifelhaft ein Melanin,[2]) das wir Uromelanin nennen wollen.

Es ist kein glattes Spaltungsproduct der Uroprotsäure, sondern entsteht aus ihr, wie die Melanoidine aus dem Eiweiss[3]), gleichsam durch eine Nebenreaction, denn auch in diesem Falle ist, wie bei der Behandlung des Eiweisses mit Säuren, die Ausbeute an Melanin eine sehr geringe. Ich erhielt z. B. aus 4 g uroprotsaurem Baryum nur 0,15 g melaninsaures Kupfer.

1) Vergl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 65 und 73. Darstellung der Melanoidinsäure und Sarkomelaninsäure.

2) Vergl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 83 u. 84.

3) Vergl. Schmiedeberg, a. a. O. S. 67 u. 69.

Es fragte sich daher, was aus der Hauptmasse der Uroprotsäure beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure geworden war. Ich befreite das Filtrat vom Kupferniederschlage durch H_2S vom Kupfer und engte es auf dem Wasserbade ein. Aber auffallender Weise enthielt der Rückstand keine nennenswerthe Menge organischer Substanz. Auf Zusatz von Kali entwickelten sich dagegen reichliche Mengen von Ammoniak.

Das farblose, aber durch eine feinflockige Masse getrübte Destillat wurde mit Baryumcarbonat neutralisirt und nach dem Filtriren eingedampft. Es hinterblieb eine geringe Menge eines Rückstandes, welcher, in Wasser gelöst und mit salpetersaurem Silber versetzt, dieses letztere beim Erwärmen vollständig reducirte. Auf Zusatz von Schwefelsäure entwickelte der Rückstand eine stechend riechende Säure, so dass es sich wohl nur um Ameisensäure handeln konnte. Ich leitete durch eine schwefelsäurehaltige Lösung von Uroprotsäure kohlensäurefreie Luft, erhitzte dann zum Sieden und leitete die Luft durch Barytwasser. In diesem entstand dabei ein Niederschlag von Baryumcarbonat.

Es zerfällt demnach die Uroprotsäure beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure der Hauptmasse nach vollständig, wobei Ameisensäure, Kohlensäure und Ammoniak auftreten. Sollten diese Producte bei vollständigem Zerfall die einzigen sein, welche dabei auftreten, so kann ein solcher Vorgang nur unter Betheiligung des Sauerstoffs der Luft zu Stande kommen. Es wird darauf ankommen, die Spaltung der Uroprotsäure unter Ausschluss des Sauerstoffs genauer zu untersuchen. Wahrscheinlich entsteht das Uromelanin aus der Uroprotsäure ohne Betheiligung von Sauerstoff, und dann könnte der Vorgang vielleicht durch folgende Formel ausgedrückt werden:

$$\underbrace{C_{66}H_{116}N_{70}SO_{51}}_{\text{Uroprotsäure}} = \underbrace{C_{57}H_{69}N_{15}SO_{21}}_{\text{Uromelanin}} + \underbrace{4(HCOOH)}_{\text{Ameisensäure}} + 5(CO_2) + 5(NH_3) + 12H_2O$$

In ihrem Verhalten beim Erhitzen mit Mineralsäuren zeigt die Uroprotsäure eine merkwürdige Aehnlichkeit mit der Glykuronsäure. Auch die letztere giebt unter den gleichen Bedingungen Ameisensäure und Kohlensäure, wobei, in Analogie mit den Melaninen, kohlige, humusartige Substanzen auftreten. Dieses Verhalten ist kein zufälliges, denn beide Säuren sind durch die gleichen Oxydationsvorgänge im Organismus entstanden.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut von Prof. von Schroeder in Heidelberg.

Tonographische Untersuchungen über Digitaliswirkung.

Von

Dr. Albert Fraenkel (Badenweiler).

(Mit 14 Curven.)

Fick hat durch Anwendung eines elastischen Federmanometers[1]) zuerst richtige Vorstellungen über die Form und den Grössenwerth der Pulswelle begründet. Er hat gezeigt, dass entsprechend dem Gefühl des tastenden Fingers der Antheil der pulsatorischen Schwankung an dem mittleren Blutdruck erheblich grösser ist, als ihn das Quecksilbermanometer angiebt. Speciell an den Pulsbildern der Kaninchencarotis hat sich ergeben, dass die Höhe der pulsatorischen Schwankung nicht, wie man am Quecksilbermanometer ablas, $^1/_{20}$—$^1/_{40}$ des mittleren Druckes betrug, sondern dass sie ein Dritttheil des Blutdruckminimums ausmacht. —

Von denselben Gesichtspunkten wie Fick ausgehend, haben andere Forscher nach ihm, voran Hürthle und von Frey, dann Roy und Gad neue Blutwellenzeichner construirt.

Alle diese Apparate haben das gemeinsame Prinzip, vermittelst einer trommelartigen Vorrichtung und elastischen Membran die auf letztere übertragene Bewegung der Blutsäule durch einen Hebel auf die berusste Fläche des Kymographion aufzuschreiben, sie unterscheiden sich aber untereinander principiell durch das Uebertragungsmedium für die Blutbewegung, als welches Fick und von Frey Luft, Hürthle, Roy und Gad Flüssigkeit anwandten.

Diese Instrumente zeichnen sehr detaillirte Bilder der Druckschwankungen im Arterienrohr, und es ergiebt sich dadurch die Frage,

1) Pflüger's Arch. Bd. XXX. p. 597 und Verhandlungen des V. Congr. für innere Med.



in welcher Weise Verlauf und Grösse dieser Druckschwankungen durch die Einverleibung von Giften in den Organismus verändert werden. Dieser Fragestellung begegnet allerdings der Missstand, dass zur Zeit unter den Physiologen, welche dieses Gebiet bearbeiten, noch eine lebhafte Controverse besteht über den Werth der angewandten Uebertragungsmedien bei bestimmten Aufgaben und vor allem über die Richtigkeit der von den verschiedenen Apparaten gezeichneten Kammerpulse. Auch die Einzelheiten des Tonogramms — dem Vorgange von Frey's entsprechend bezeichnet man so das von dem Gummimanometer oder Tonographen gezeichnete Pulsbild — stehen noch nicht ausser Discussion, dagegen besteht für die beiden gebräuchlichsten Apparate von Hürthle und von von Frey kein Unterschied in ihren Angaben betreffs des Verhältnisses der pulsatorischen Schwankung zum Blutdruck, wie auch Cowl[1]) in seiner Kritik über Blutwellenzeichner hervorhebt. Auf dieses Verhältniss und seinen Wechsel unter dem Einfluss von Giften werden wir im Folgenden ganz besonderes Gewicht legen und dabei die Veränderungen des Pulsbildes selbst, d.i. des Verlaufes der Druckschwankung, im Auge behalten. Solche Beobachtungen beanspruchen erhöhtes Interesse, weil Hürthle's ausgedehnte Untersuchungen[2]) gezeigt haben, dass das Arterientonogramm nicht nur über den Blutdruck und den Ablauf der einzelnen Pulsschwankung Aufschluss giebt, sondern dass es auch Schlüsse auf den Zustand der peripheren Gefässe und auf die Herzthätigkeit gestattet. Hürthle lässt sich in seiner 7. Abh.[3]) folgendermaassen hierüber aus:

„Es sind zwei Factoren, Herz und Gefässe, welche beim Zustandekommen des einzelnen Pulsbildes betheiligt sind; die Thätigkeit des Herzens greift in doppelter Weise ein, nämlich durch die Grösse des Schlagvolumens, sowie durch die Dauer der Austreibungsperiode, welche hauptsächlich von der Aenderung der Systolendauer betroffen wird. Der Tonus der Gefässe beeinflusst die Dauer des Druckanstieges durch Erschwerung oder Erleichterung des Blutabflusses nach den Venen, durch Erhöhung oder Minderung des arteriellen Druckes.

Von diesen Factoren führen grosses Schlagvolumen und hoher Gefässtonus in ähnlicher Weise zur Entstehung eines langandauernden Druckanstieges, der ja durch Ueberwiegen des Zuflusses über

1) Arch. f. Physiol. Jahrg. 1890. Verh. der Berl. Phys. Gesellschaft S. 564.

2) Beiträge zur Hämodynamik Pflüger's Arch. 10 Abhandlungen. Bd. XLIII (1888) S. 399 und die folgenden Bände.

3) Pflüger's Arch. Bd. XLIX. S. 91.

den Abfluss zu Stande kommt; es wird aber voraussichtlich möglich sein, durch weitere Untersuchungen die beiden Factoren zu unterscheiden, da beispielsweise der diastolische einer anakroten Curve einen steileren Abfall zeigen muss, wenn der langandauernde Druckanstieg durch grosses Schlagvolumen bei geringer Gefässspannung zu Stande kam, als wenn er durch hohen Gefässtonus veranlasst war.“

Das Studium des Tonogramms könnte für pharmakologische Fragen ein ausserordentliches Interesse gewinnen, wenn es möglich wäre, durch dasselbe auf die centrale oder periphere Ursache einer Blutdruckveränderung zu schliessen. Von diesen Gesichtspunkten ausgehende Untersuchungen liegen bisher nur in den Mittheilungen Hürthle's über Oxyspartein[1]) vor. Es ist die Absicht der vorliegenden Arbeit, das Tonogramm nach Einwirkung einiger wohlcharakterisirter Gifte, insbesondere der Digitaliskörper, näher zu studiren.

Ich benutzte das Hürthle'schen Gummimanometer, ausgestattet mit seinen neuesten Verbesserungen. In Bezug auf die Construction des Apparates kann ich auf die Beschreibungen[2]) von Hürthle verweisen und hebe hier nur zum Verständniss der wiedergegebenen Bilder hervor, dass der 120 cm lange Hebel die Excursionen der Membran 40 fach vergrössert. Die Graduirung des Apparates in mm Quecksilber geschah entweder unmittelbar vor oder sofort nach jedem Versuche durch Aichung nach Hürthle. — Es wurde aus der Carotis geschrieben; dabei hielten wir uns an Hürthle's Rath[3]): „Die Verbindungsstücke zwischen Arterie und Manometer nicht zu lang und hinlänglich weit zu nehmen“, und haben das Versuchsthier meist auf weniger als 20 cm an den Apparat herangebracht. — Als gerinnungshemmendes Uebertragungsmedium diente eine 25 procentige Lösung von schwefelsaurem Magnesium. Die Zeitmarkirung geschah durch den Jacquet'schen Chronographen.[4]) Zur genauen Ausmessung der Curven diente der äusserst bequeme Curvenanalysator[5]) von Jacquet.

Unsere Experimente erstreckten sich über verschiedene Thierarten: Kaninchen, Katzen, Hunde. Eine vergleichende Betrachtung

1) Dieses Arch. Bd. XXX. S. 141.

2) Verh. der 60. Naturforscher-Versammlung. — Pflüger's Arch. Bd. XLIII 1. Abh. und Bd. XLVII 4. Abh. S. 5.

3) Pflüger's Arch. Bd. LXIII. S. 412.

4) Zeitschrift für Biologie Bd. XXVIII. S. 3.

5) Ibidem S. 35.

aller gewonnenen Curven ergab, dass abgesehen von den aus Verschiedenheit der Grösse, des Alters und der Ernährung u. s. w. erklärlichen Abweichungen jeder Thierspecies ein charakteristisches Pulsbild zukommt. Ebenso zeigt sich der Werth der pulsatorischen Schwankung und sein Verhältniss zum Blutdruckminimum bei den Thieren einer Species in gewissen Grenzen constant. — In nachfolgenden Bildern und der Tabelle greifen wir einzelne typische Beispiele heraus, welche das charakteristische Pulsbild und die Verschiedenheit im Werthe der pulsatorischen Schwankung bei den einzelnen Thierarten illustriren sollen.



Fig. 1. Kaninchen.

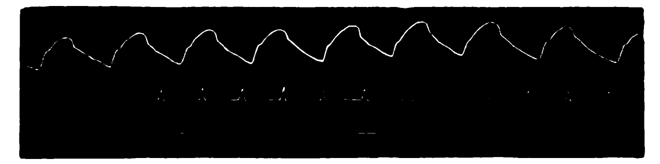


Fig. 2. Katze.

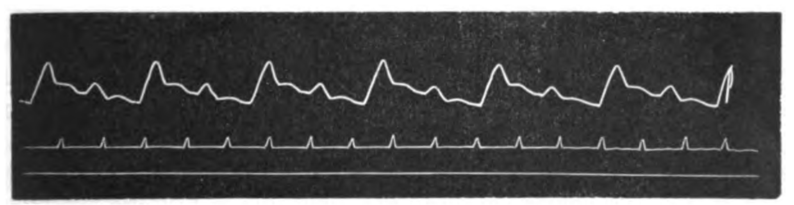


Fig. 3. Hund.

TABELLE I (hierzu Curven Fig. 1—3).

Vers.-Nr.	Thierart	Pulszahl pro Min.	Mittlerer Druck	Proc.-Verhältniss der pulsatorischen Schwankung zum Blutdruckminimum
5	Kaninchen	240	122	31
9	Katze	172	160	50
7	Hund	100	180	62

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass mit der Grösse des Thieres der mittlere Druck in der Carotis steigt und mit ihm die

Zahl, welche das procentuale Verhältniss der pulsatorischen Schwankung zum Blutdruck ausdrückt.

An den Tonogrammen unterscheidet man einen steileren Anstieg und einen allmählichen Abfall. Durch den Vergleich mit gleichzeitig geschriebenen Kammerpulsen ist festgestellt, dass der Gipfel des Tonogrammes keineswegs mit dem Ende der Systole zusammenfällt; es überdauert die Systole vielmehr das Druckmaximum und erstreckt sich auch auf den absteigenden Schenkel. —

Da nach conformer Ansicht der Forscher das Ende der Systole und der Anfang der Diastole durch den Beginn der dicroten Welle markirt wird, so lag es nahe, den Einfluss verschiedener Gifte auf die Dauer der einzelnen Phasen der Herzthätigkeit auf diesem Wege zu erschliessen. Dieser zu Beginn unserer Experimente ins Auge gefasste Gesichtspunkt konnte im weiteren Verlaufe nicht beibehalten werden, weil als Versuchsthiere vorwiegend Katzen in Anwendung kamen, und gerade an den Pulsbildern dieser Thiere die dicrote Erhebung sich weniger scharf bestimmen lässt als an denen von Kaninchen und Hunden. Da die Versuche hauptsächlich auf die Ermittlung der Digitaliswirkung gerichtet waren, musste von Kaninchen ihrer flatternden Herzthätigkeit wegen abgesehen werden. Eine längere Versuchsreihe an Hunden war aber aus äusseren Gründen undurchführbar, weil sie im Interesse eindeutiger Resultate weder curarisirt, noch narkotisirt werden durften.

Die abgebildeten Curven sind durch Experimente an Katzen gewonnen und entstammen der Carotis dieser Thiere. Bei vergleichenden Versuchen, welche nicht nur die Form der secundären Wellen, sondern auch den Wechsel in der Grösse der pulsatorischen Schwankung ins Auge fassen, wird man darauf zu achten haben, dass das zur Untersuchung gewählte Gefäss jedesmal möglichst gleich weit vom Herzen entfernt liegt, weil der Werth der pulsatorischen Schwankungen nach der Peripherie zu grösser wird.[1])

Die Umwerthung der mit dem Tonographen gewonnenen Anschläge ergab bei 9 Katzen einen mittleren Blutdruck von 150 mm Hg, während die Grösse der pulsatorischen Schwankung zwischen 43 und 64 mm Hg variirt. Eine Zusammenstellung von Versuchen, bei welchen wir das Körpergewicht der Thiere notirt haben, folgt.

---

1) Im Gegensatz zu dieser von Hürthle an Warmblütern gemachten Beobachtung (Pflüger's Arch. Bd. XLVII. S. 27) giebt Hofmeister, welcher den Kreislauf der Kaltblüter mit dem Hürthle'schen Tonographen studirte (Pflüger's Archiv Bd. XLIV. S. 369) für diese das umgekehrte Verhältniss an.



TABELLE II.

Vers.-Nr.	Gewicht d. Thieres in g	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in mm Hg
6/6	1300	109	46
18	1950	130	59
19	2000	155	58
9	2200	160	64
13	2800	168	58

Eine grosse Reihe von Versuchen galt dem Ablauf des Tonogrammes unter der Einwirkung der Körper der Digitalisgruppe. — Wenn wir die Abnahme der Pulsfrequenz und das Ansteigen des Blutdruckes als die besten Gradmesser der Digitaliswirkung in ihren Anfangsstadien ansehen, so erwiesen sich als besonders wirksame Präparate: Digitoxin und Erythrophläin von E. Merck. Es wurden bei dem Studium des Tonogrammes vorwiegend jene Anfangsstadien in Betracht gezogen. Die durch jene Präparate in den Versuchen erzielten Veränderungen in der Schlagfolge des Herzens und dem Blutdruck sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

TABELLE III.

Vers.-Nr.	Pulszahl normal	Pulszahl nach der Injection	Mittlerer Druck normal in mm Hg	Mittlerer Druck nach der Injection in mm Hg
13	200	150	168	197
14	180	140	174	192
6/6	220	150	109	144
8	150	120	111	134
22	210	180	152	183

An allen Curven derjenigen Experimente. welche den genannten Bedingungen entsprechen, bemerken wir gewisse, stets wiederkehrende und darum charakteristische Veränderungen. Einerseits verändert sich die Grösse der Haupt- oder primären Welle, andererseits die Lage der Neben- oder secundären Wellen, die dieser primären Welle aufsitzen. Die Veränderungen werden am anschaulichsten von nachfolgenden Curvenbildern und den aus ihnen ausgewertheten Zahlen wiedergegeben.

Beim Vergleiche der vor und nach der Injection des Giftes geschriebenen Curven ist augenfällig die Umwandlung, welche sich in der Form des Druckanstieges vollzieht: die erste secundäre Erhebung prägt sich deutlicher aus; sie rückt näher an den Gipfel der Curve

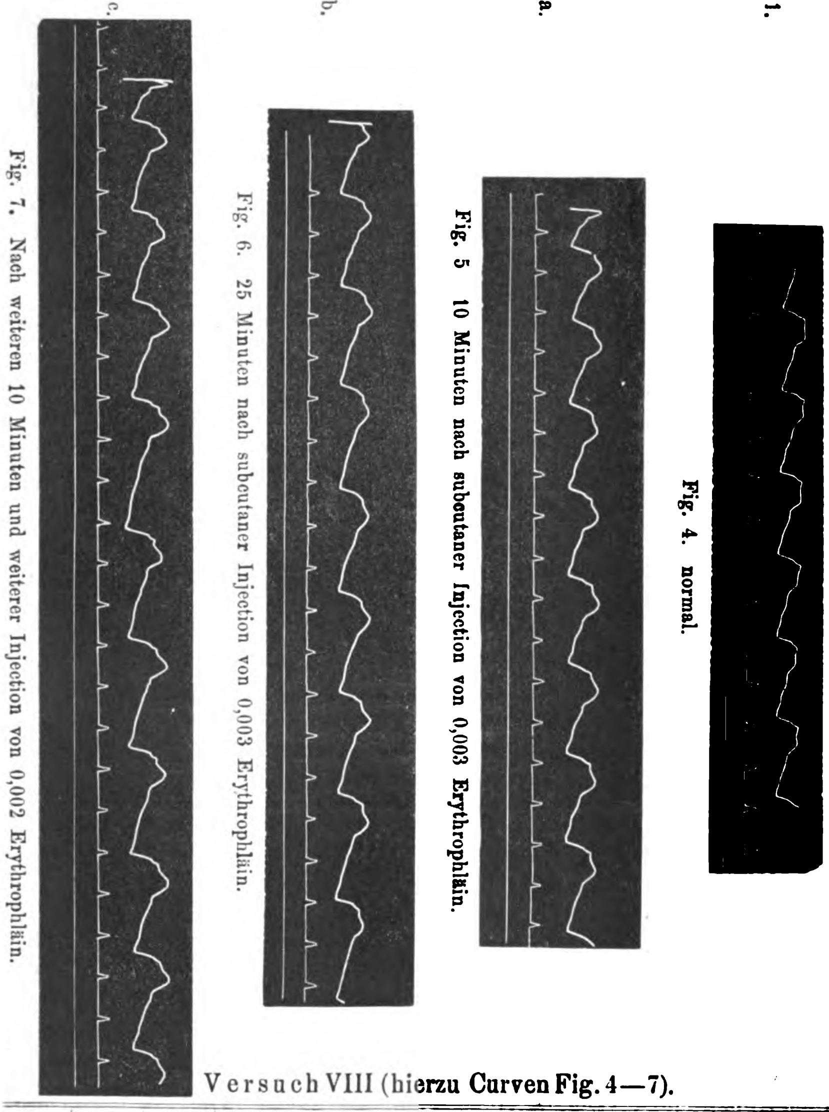


Fig. 4. normal.

Fig. 5 10 Minuten nach subcutaner Injection von 0,003 Erythrophläin.

Fig. 6. 25 Minuten nach subcutaner Injection von 0,003 Erythrophläin.

Fig. 7. Nach weiteren 10 Minuten und weiterer Injection von 0,002 Erythrophläin.

Versuch VIII (hierzu Curven Fig. 4—7).

	Zeit	Pulszahl	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in mm Hg	Proc. Verhält. der Pulsat. Schwankung z. Minimum	
ad 1	5 h 15	150	111	39	42	
	5 h 35					0,003 Eryth. subcutan.
ad a	5 h 45	140	135	50	46	
ad b	6 h	120	127	52	51	
	6 h 7					0,002 Eryth. subcutan.
ad c	6 h 10	120	134	61	59	

1.

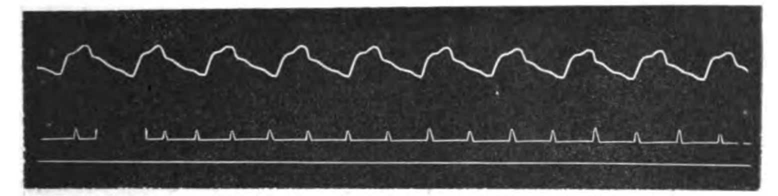


Fig. 8. normal.

a.

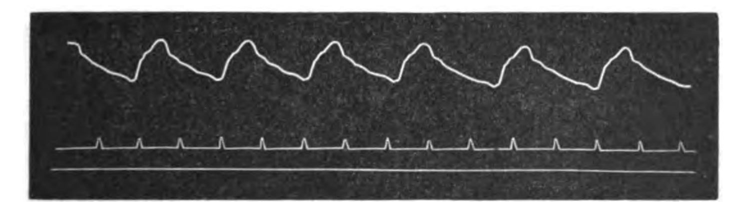


Fig. 9. 12 Min. nach intravenöser Injection von 0,004 Digitoxin.

Versuch XIV (hierzu Curvenabschnitte Fig. 8 u. 9).

	Zeit	Pulszahl pro Min.	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in mm Hg	Proc. Verhält. der Pulsat. Schwankung z. Minimum	
ad 1	5 h 2	180	174	43	28	
	5 h 4					0,0004 Digitoxin intravenös
ad a	5 h 16	140	192	71	44	

heran, ja sie wird selbst zum Gipfel, so dass ein anakrotes Pulsbild entsteht. So sehen wir z. B. in Versuch VIII die Curvenbilder a, b und c einen deutlich anakroten Typus annehmen, während die Curve a des Versuches XIV erhebliche Zunahme einer schon vor der Injection vorhandenen Anakrotie zeigt. Gerade die vier Curven des Versuches VIII sind besonders instructiv, weil sie den allmählichen Uebergang der Formen hervortreten lassen.

Wenden wir uns nun der Deutung der beschriebenen Beobachtung zu! Die Veränderung erinnert auf den ersten Blick an diejenige, welche Hürthle in seiner 2. Abh.[1]) als die Folge des Sympathicusreizes an der Kaninchencarotis beschrieb. Er konnte sie in diesem Falle auf eine indirecte Beeinflussung der Herzthätigkeit durch den gesteigerten Gefässtonus zurückführen. Dei der Digitaliswirkung wird man aber weit eher an eine directe Beeinflussung der Herzthätigkeit zu denken haben.

1) Pflüger's Archiv Bd. XLIII. S. 428.

Da die gleiche Umgestaltung des Pulsbildes entstehen kann durch behinderten Abfluss des Blutes nach der Peripherie oder umgekehrt durch stärkeren Zustrom vom Centrum her, so wird es von Wichtigkeit sein, durch andere Eigenschaften des Tonogrammes zu erweisen, ob auch in unserem Falle wie beim Sympathicusreiz ein veränderter Gefässtonus betheiligt ist, oder ob die Umgestaltung des Pulsbildes direct durch eine Vergrösserung der vom Herzen in die Arterie geworfenen Blutmenge zu Stande kommt.

Wir haben zwei Wegweiser für die Beurtheilung der centralen oder peripheren Natur einer Veränderung am Tonogramm:

1. Es ist seit Marey[1]) festgestellt und speciell von Hürthle in der öfters citirten 2. Abh. wieder hervorgehoben worden, dass sich unter reiner Gefässwirkung bei steigendem Blutdruck der Antheil der pulsatorischen Schwankung an demselben verkleinert, und umgekehrt, dass die pulsatorische Schwankung grösser wird, wenn der Blutdruck durch Gefässerweiterung sinkt.

Wird aber die pulsatorische Schwankung grösser bei steigendem Blutdruck, so kann dies nur durch gesteigerte Herzthätigkeit bedingt sein. Denn es haben

2. Aichungen der Aorta, die von Hürthle[2]) an Hunden, von Roy[3]) an Katzen vorgenommen wurden, ergeben, dass sich die pulsatorische Schwankung innerhalb einer gewissen Grenze überhaupt nur durch Zuwachs des in das Gefäss einströmenden Blutes vergrössern kann.

Ein Blick auf unsere Zahlen, welche durchweg die Mittelwerthe dreier aufeinander folgender Pulse darstellen, und vor allem auf den Verhältnisswerth der pulsatorischen Schwankung zum Blutdruckminimum zeigt, dass bei der Wirkung der Digitaliskörper gleichzeitig mit dem mittleren Druck die pulsatorische Schwankung zugenommen hat. Während die pulsatorische Schwankung an der normalen Curve des Vers. VIII 42 Proc. und an der des Vers. XIV 28 Proc. des Druckminimums beträgt, wächst sie dort nach 5 mg Erythrophläin auf 59 Proc., hier nach 0,4 mg Digitoxin auf 44 Proc., und diese Vergrösserung der pulsatorischen Schwankung verharrt, wie sich das aus anderen, hier nicht wiedergegebenen Versuchen ergab, zuweilen noch etwas länger als die Blutdrucksteigerung.

Wir würden also unsere Beobachtung über die Veränderung des Tonogrammes unter Digitaliswirkung dahin zusammenfassen, dass mit

1) Marey, La circulation du sang etc. Paris 1881. p. 236.
2) Dieses Archiv Bd. XXX. S. 155.
3) Journ. of Phys. Vol. III. p. 125.

und nach der Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung eine Umwandlung der Pulsform im anakroten Sinne und eine absolute und relative Vergrösserung der pulsatorischen Schwankung eintritt.

Dieses Anwachsen der pulsatorischen Schwankung bei erhöhtem Blutdruck ist der Gegensatz des Verhaltens des Tonogrammes bei Gefässwirkung, bei der sich eine kleinere pulsatorische Schwankung auf das grössere Minimum aufsetzt, und entspricht den Folgerungen aus den oben erwähnten Aichungsexperimenten an der Aorta. Wir haben daher wohl ein Recht, diese Veränderung im Verlaufe und im Werthe der pulsatorischen Schwankung als eine Steigerung der Arbeitsleistung des Herzens und somit als eine Kräftigung der Systole zu deuten.

So können wir aus dem Tonogramm der Arterie die Wirkung der Digitalis auf das Herz verfolgen und gewinnen dabei Vorstellungen über die Wirkung der Digitalis auf das Warmblüterherz, welche mit den Kenntnissen der Digitaliswirkung auf das Froschherz im Einklang stehen.

Wenn die Gesichtspunkte bei der Deutung des Digitalistonogramms richtige waren, so müsste auch das Tonogramm anderer Gifte und seine Auslegung zu Schlüssen führen, die mit den sonstigen pharmakologischen Erfahrungen über diese Gifte übereinstimmen. Zu dieser Probe der Verwerthbarkeit tonographischer Bilder wollen wir zwei weitere in ihrer Wirkung auf den Kreislauf wohlcharakterisirte Gifte, das Chloralhydrat und Strychnin heranziehen. Die Wirkung des Chlorhydrats erhellt aus der folgenden Tabelle und den zugehörigen Curvenabschnitten Fig. 10—14.

Chloralhydrat-Versuch (hierzu Curven Fig. 10—14).

	Zeit	Pulszahl pro Min.	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in mm Hg	Proc. Verhält. der pulsat. Schwankung z. Minimum	
ad 1	12 h 15	180	170	69	52	
	12 h 15—12 h 25					1,0 Chloralhydrat intravenös
ad a	12 h 30	240	153	49	38	
ad b	12 h 36	270	134	35	30	
ad c	12 h 40	240	93	40	56	
	12 h 50					0,5 Chloralhydrat intravenös
ad d	12 h 55	225	73	56	108	



1.

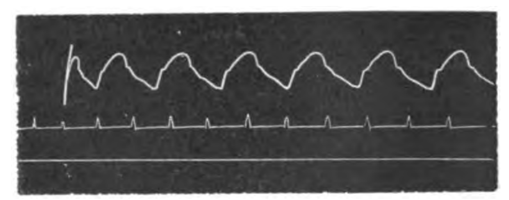


Fig. 10. normal.

a.

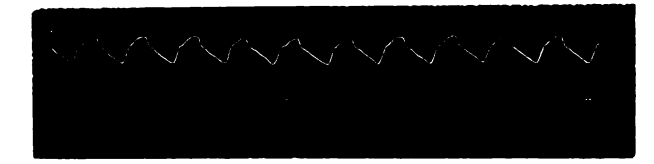


Fig. 11. 10 Minuten nach 1,0 Chloralhydrat intravenös.

b.

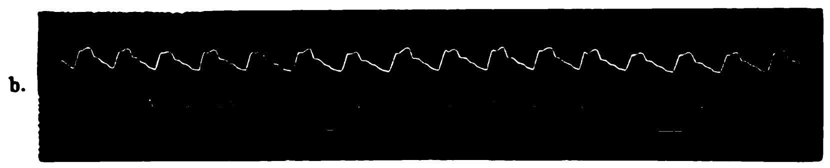


Fig. 12. Nach 6 weiteren Minuten.

c.

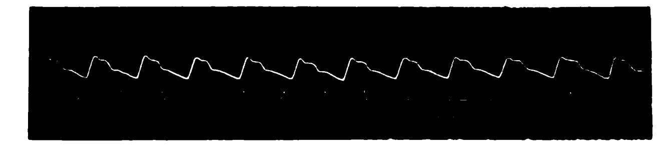


Fig. 13. Nach 10 weiteren Minuten.

d.

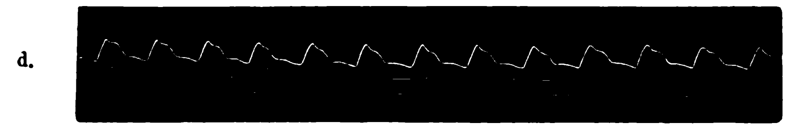


Fig. 14. Nach 25 weiteren Minuten und einer weiteren Injection von 0,5 Chloralhydrat.

Wir sehen bei allmählicher intravenöser Einführung von Chloralhydrat den Druckanstieg steiler werden und dieselbe secundäre Erhebung, welche unter Digitalis an den Gipfel hinaufstieg, hier allmählich immer tiefer an dem absteigenden Schenkel hinabrücken, so dass ein ausgesprochen katakrotes Pulsbild entsteht.

Die Deutung dieser Erscheinung gelingt auch hier durch Heranziehen des Werthes der pulsatorischen Schwankung verglichen mit dem Blutdruckminimum.

Die pulsatorische Schwankung macht unter der Chloralhydratwirkung bei stetig fallendem Blutdruck zwei Phasen der Veränderung durch. Sie wird Anfangs kleiner, wächst aber dann allmählich, zuletzt so stark, dass ihr Werth grösser wird als das Minimum, auf das sie aufsetzt. In unseren Bildern beträgt das Verhältniss zwischen pulsatorischer Schwankung und Minimum an der Normalcurve 52 Proc., es verkleinert sich bei b und c auf 38, resp. 30 Proc. und ist in Curve d bei einem über die Hälfte gesunkenen Blutdruck auf 108 Proc. gestiegen.

Während wir in Verwerthung der durch das Anwachsen der pulsatorischen Schwankung sich ergebenden Schlüsse die Verspätung des pulsatorischen Maximums an der Digitaliscurve als Herzwirkung auffassten, müssen wir bei Chloralhydrat den Uebergang aus anakroter in extrem katakrote Pulsform auf Gefässwirkung zurückführen; denn die pulsatorische Schwankung verhält sich, wie wir dies oben als für Gefässwirkung charakteristisch hervorgehoben haben, das heisst, sie wird bei sinkendem Blutdrucke grösser. Wenn wir aber neben der für die Erschlaffung der Gefässe charakteristischen Formveränderung der Pulswelle vorübergehend auch Kleinerwerden der pulsatorischen Schwankung beobachten, so dürfte dies auf die Herzwirkung des Chloralhydrats zurückzuführen sein, die bei directer Einführung des Giftes nicht zu vermeiden ist.

Ziehen wir mit dem Strychnin noch ein reines Gefässgift in den Kreis unserer Betrachtung, so zeigen uns die nebenstehenden Curven[1]) und Tabelle, wie einerseits unter seinem Einfluss auf den Contractionszustand der Gefässe die Details der Welle sich verwischen, und wie analog der theoretischen Voraussetzung der Blutdruck steigt, während der Antheil, den die Pulsrevolution an ihm hat, erheblich kleiner geworden ist.

Strychnin-Versuch.

	Zeit	Pulszahl pro Min.	Mittlerer Druck in mm Hg	Pulsatorische Schwankung in mm Hg	Proc. Verhält. der pulsat. Schwankung z. Minimum	
ad 1	11 h 54	150	100	59	83	
ad a	12 h 20	195	196	58	35	Im ersten tödtlichen Strychninkrampf

1) Siehe Berichtigung am Schluss des Bandes.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchung lassen sich kurz dahin zusammenfassen:

Das vom Hürthle'schen Gummimanometer gezeichnete Tonogramm wird unter der Einwirkung von Giften verändert, und zwar:

1. Unter dem Einfluss von Substanzen aus der Digitalisgruppe wird das Pulsbild anakrot und erreicht das Druckmaximum später als in der Norm. Die pulsatorische Schwankung wird bei steigendem Blutdruck absolut und relativ grösser. Diese Veränderungen gestatten den Schluss auf gesteigerte Herzthätigkeit.
2. Nach Chloralhydrat wird das Pulsbild katakrot, erreicht sein Druckmaximum früher als in der Norm, und die pulsatorische Schwankung wird bei fallendem Blutdruck grösser. Diese Erscheinungen sind charakteristisch für die Gefässerschlaffung.
3. Durch Strychnin wird die pulsatorische Schwankung bei steigendem Blutdruck kleiner als die Folge einer peripheren Gefässcontraction.

Im Verlauf solcher Untersuchungen festigt sich der Eindruck, dass die Tonographie, speciell in ihrer durch Hürthle erhaltenen Ausbildung, sehr wohl zur Analyse der Wirkung von Giften auf den Kreislauf dienen kann. Es dürfte ihr auch von klinischer Seite das Interesse um so weniger versagt werden, als die Identität des Pulsbildes der ungeöffneten Arterie — des Sphygmogrammes — mit dem der eröffneten Arterie — des Tonogrammes — erwiesen ist.[1])

Heidelberg, am 7. März 1897.

---

1) Hürthle Pflüger's Archiv V. Abh. Bd. XLVII. S. 23 und Magnus Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXIII. S. 179.

IV.

Aus dem physiologischen Institut und der medicinischen Poliklinik
zu Jena.

Ueber die Körperwärme der poikilothermen Wirbelthiere.

Von
Dr. Franz Soetbeer in Jena.

(Mit 3 Curven.)

Für den Pathologen, der es sich zur Aufgabe macht, die Störungen der festgefügten Wärmeökonomie bei höheren Thieren kennen zu lernen, besteht die Möglichkeit, ja die Hoffnung durch Beobachtung philogenetisch tiefer stehender Thiere Wärmeverhältnisse anzutreffen, die im Vergleich zu denen der Warmblüter auf einer niedrigeren Stufe der Ausbildung stehen geblieben sind. Vielleicht finden sich bei den Poikilothermen einfachere Vorrichtungen zur Erhaltung einer gewissen Eigentemperatur als bei den Warmblütern mit ihrer so ausserordentlich complicirt zusammengesetzten physicalischen und chemischen Regulation und man könnte denken, durch die Anschauung des einfacheren Getriebes einzelne Factoren des complicirteren Mechanismusses zu isoliren. An einen Erfolg in dieser Richtung ist um so eher zu denken, weil ja das Experiment bei den tiefer stehenden Thieren ein sehr grosses Feld hat. Die Resistenzfähigkeit der Kaltblüter gegen vivisectorische Eingriffe zum Zweck der physiologischen Erforschung ist ja eine bedeutend grössere als die der höheren Thiere.

Wir wandten uns zunächst an die Amphibien und Reptilien. Sie stehen als poikilotherm zwar den Warmblütern scharf gegenüber, haben dabei aber doch unter den Kaltblütern zu den Vögeln und Säugethieren die Beziehung gemeinsamer Abstammung. Und auch in der Organisation besitzen spec. die Reptilien und Homoiothermen trotz der durchaus verschiedenen thermischen Verhältnisse manches Gemeinsame. Vollzieht sich doch innerhalb der Klasse der Reptilien die Trennung des Gefässsystems in grossen und kleinen Kreislauf.

Wenn wir überhaupt durch Beobachtung von Kaltblütern Aufschluss über die Einrichtung der Wärmeregulation bei höher stehenden Thieren zu gewinnen versuchen wollen, müssen natürlich die thermischen Verhältnisse der Poikilothermen genau bekannt sein. Vor allem müssen wir zunächst wissen: „Besitzen die Amphibien und Reptilien eine Eigentemperatur, oder sind die beobachteten Temperaturen als Körperwärme aufzu-

fassen?" Körperwärme besitzt jeder leblose Gegenstand. Unter Eigentemperatur verstehen wir eine durch organische Regulationsvorrichtungen in gewissen constanten Grenzen erzeugte und festgehaltene Körperwärme. Nach den in den meisten Lehrbüchern der Physiologie ausgesprochenen Anschauungen nehmen Reptilien, Amphibien und Fische gewissermaassen eine Mittelstellung ein zwischen der annähernd stabilen Temperatur der Vögel und Säuger und der völlig labilen der Wirbellosen. Reptilien, Amphibien und Fische sollen schon constant um einiges wärmer sein als ihre Umgebung. Wieviel wärmer, wird sehr verschieden angegeben. Nach der Meinung der meisten Physiologen und Zoologen besitzen also die erwähnten Thierklassen eine Eigentemperatur von einigen Graden bis zu wenigen Bruchtheilen eines solchen.

Ich versuchte nun, zunächst die Frage nach dem Bestehen einer Eigentemperatur der Reptilien und Amphibien historisch zu verfolgen. Die zahlreichen Beobachtungen, die sich mit diesem Problem beschäftigen, haben natürlich einen ausserordentlich verschiedenen Werth. Zwar werden die Hülfsmittel der Forschung durch Verbesserung der Instrumente immer bessere. Andererseits lässt es sich aber auch wiederum beobachten, wie durch Unkenntniss früherer Untersuchungen einzelne Forscher trotz besserer Instrumente methodische Fehler machten, die ein Menschenalter vorher schon der mit schlechteren Hülfsmitteln aber schärferer Kritik ausgestattete Vorgänger zu umgehen wusste.

Der Physiologe Berthold im Anfang der dreissiger Jahre dieses Jahrhunderts veröffentlicht eine Zusammenstellung seiner höchst exacten Vorschriften für die thermometrische Messung der Kaltblüter. Er setzt schon vollkommen richtig auseinander, dass zunächst einmalige Messungen ohne Werth sind. Die Eigenwärme der Thiere muss vielmehr mit gutem Thermometer des öfteren bestimmt werden. Auf die Verhältnisse des umgebenden Mediums ist ferner auf das sorgfältigste zu achten. Z. B. muss man dessen Temperatur, seine Wärmecapacität, sowie seinen Gehalt an Feuchtigkeit in Betracht ziehen. Kleine Thiere dürfen nur mit Pincetten angefasst werden. Kurz, er fordert, dass auf alle nur möglichen Beziehungen zwischen Thier und Aussenwelt bei brauchbaren Untersuchungen jede nur denkbare Rücksicht genommen wird.

Ist diesen Vorschriften nicht genügt, so erscheint es ihm unmöglich, zu einem auch nur einigermaassen gesicherten Ergebniss zu kommen. Und auch wir möchten uns diesen Forderungen rückhaltslos anschliessen.



Untersucht man die Temperaturen bei Thieren, die in Bezug auf ihre Körpertemperatur mehr oder weniger ein Spielball ihrer Umgebung sind, ist es vor allem nothwendig, complicirte Verhältnisse der Lufttemperatur auf das Sorgfältigste zu beachten. Nun erscheint es den meisten Bearbeitern unserer Frage leicht und einfach, die Temperatur der Luft mit Hülfe des Thermometers zu ermitteln. Physiker und Meteorologen lehren uns aber, zu welch falschen Resultaten man kommen kann, wenn diese naive Anschauung beibehalten wird. Wir erhalten bei solcher Art der Temperaturbestimmung doch nur das Verhältnis der ausgestrahlten und geleiteten Wärme eben zu dieser unserer Quecksilberkugel. Himmelweit ist oft die angegebene Temperatur verschieden von der wirklichen Lufttemperatur, und ganz falsche Schlüsse können wir selbstverständlich erhalten, wenn wir annehmen wollten, ein Frosch, eine Eidechse oder Schlange werde ebenso von der geleiteten und ausgestrahlten Wärme beeinflusst wie eine Thermometerkugel.

Demnach können wir bei der historischen Betrachtung von den Arbeiten über die Temperatur der Kaltblüter diejenigen völlig ausschliessen, die nicht wenigstens den technischen Anforderungen Berthold's genügen. Es sind dies meist Untersuchungen von Naturforschern und Physiologen aus älterer Zeit, besonders aber Angaben von Weltreisenden, deren Messungsweise sich jeder Kritik entzieht.

Es bleiben als zu berücksichtigende Arbeiten nur die Abhandlungen Nr. 1 bis 26 des Literaturverzeichnisses, deren positive Angaben ich in der angefügten Tabelle geordnet habe. Die übrigen Angaben in der Literatur beruhen ebenso wie die Berichte der physiologischen und zoologischen Lehr- und Handbücher auf den Angaben der vorhergenannten Arbeiten. Merkwürdiger Weise hat sich trotz der entschiedensten Verneinung einer Eigentemperatur der Reptilien, Amphibien und Fische von Seiten namhafter Naturfoscher fast überall die Meinung von ihrer Existenz erhalten.

Und doch ist es kaum wahrscheinlich, dass die Amphibien und Reptilien eine solche wirklich besitzen. Betrachten wir die chemischen und mechanischen Mittel, welche nothwendig sind, um Bildung und Fixirung einer Eigentemperatur zu erreichen, so machen die Ergebnisse physiologischer wie anatomischer Untersuchungen am Kaltblüter die Existenz einer solchen unwahrscheinlich.

Träger Kreislauf und Stoffwechsel sind schlechte Erzeuger und Leiter von Wärme im Körper. Fehlen des Haar- oder Federkleides, feuchte Beschaffenheit der Haut lassen auf Leitungsfähigkeit nach und von aussen, nicht aber auf Wärmeretention schliessen.

Im Gegentheil, die Wärmeausgabe wird bei vielen gerade wegen dieser andauernden Feuchtigkeit ihrer Oberfläche eine ganz besonders reichliche sein. Dazu lebt ein grosser Theil von ihnen im Wasser, und dies muss natürlich wegen seiner hohen Wärmecapacität ihnen ausserordentliche Mengen von Wärme entziehen. Alle in kalten Medien oder im Wasser lebenden Warmblüter sind noch durch ganz besondere Maassregeln, deren Betrachtung nicht hierher gehört, auf das Ausgiebigste vor starken Wärmeverlusten geschützt. Fische, Amphibien und Reptilien entbehren jeder ähnlichen Vorrichtung.

Man könnte darauf einwenden, dass die meisten von ihnen in heissen Klimaten leben, die eine Wärmeretention nicht nöthig erscheinen lassen. Dieser Einwand ist nicht stichhaltig, denn auch dort sind sie starken Temperaturschwankungen ausgesetzt. Man denke nur beispielsweise an die nächtliche Abkühlung in der Wüste. Wollten derartig organisirte Thiere auch nur eine geringe Eigentemperatur festhalten, so müsste ihre Wärmeproduction sehr gross sein, den Sinn aber eines solchen Verhaltens würde man nicht einsehen können. Denn trotz starker Verbrennungen würde der Vortheil der Warmblütigkeit, gewissermaassen stets im eigenen, gleichen Medium zu leben und damit von den Variationen der Umgebungstemperatur in weiten Grenzen unabhängig zu sein, doch nicht erreicht werden. Was würde es denn z. B. dem Frosch oder der Schildkröte nützen, wenn sie 1—4° wärmer sind als ihre Umgebung? Sicherlich nicht das Geringste. Wohl müssten aber selbst zur Erhaltung dieser niedrigen Eigentemperatur bei der ausserordentlichen Leitungsfähigkeit der wassergetränkten Körperoberfläche ungemein lebhafte Verbrennungsprocesse im Organismus stattfinden. Das Thier würde dann also grosse Mengen von Nahrung gebrauchen, und das bedeutet, da der Vortheil der Warmblütigkeit doch nicht gewahrt ist, lediglich eine Erschwerung der Lebensbedingung. Die grossen Mengen Nahrung, die ein Seehund, Seelöwe, Fischotter und ähnliche Thiere täglich consumiren, und die noch nicht 1/5 dieser täglichen Ration betragende wöchentliche Nahrung gleich schwerer Krokodile hatte ich im zoologischen Garten zu Hamburg Gelegenheit zu beobachten.

Also Poikilotherme mit einer Bedeckung, die offenbar sehr gut Wärme leitet, würden, wenn ihre Temperatur die der Umgebung nur wenige Grade oder Bruchtheile derselben constant übertreffen sollte, unsers Erachtens nur Nachtheile davon haben. Ihnen wäre der Zwang auferlegt, viel Wärme zu erzeugen, und dabei doch nicht die Garantie eines gleichmässig ablaufenden Lebens gegeben. Darum erschien es uns wahrscheinlich, dass die genannten Poikilothermen keine Eigen-

temperatur besitzen, sondern nur Körperwärme, die ein Product der je nach der Beschaffenheit des umgebenden Mediums auf sie einwirkenden geleiteten und gestrahlten und der durch ihren geringen Stoffwechsel erzeugten Wärme ist.

Ueber die Temperatur der kaltblütigen Wierbelthiere liegt eine ausgedehnte Literatur vor, und ihre meisten Erzeugnisse sind schon ziemlich alt, stammen aus der ersten Hälfte des Jahrhunderts. In der angefügten Tabelle sind die Ergebnisse der sorgfältig ausgeführten und brauchbaren Untersuchungen dargelegt. Die Fruchtlosigkeit der Bemühungen, lediglich durch Vergleichung der Temperaturen von Thier und umgebender Luft zu einer Einsicht in die Verhältnisse zu gelangen, dürfte aus ihr ohne Weiteres hervorgehen. Hier sei nur ein Beispiel angeführt. Die meisten Beobachtungen treffen natürlich den zur Zahl der physiologischen Hausthiere gehörenden Frosch. Welche Anzahl von verschiedenen Eigentemperaturen ist dem Frosch nun zudictirt worden!

Aus den von mir in der Literatur gefundenen und in die angefügte Tabelle eingetragenen selbständigen Messungen ergeben für den Frosch (Rana esculenta und temporaria)

45 Messungen keine Eigentemperatur
94 Messungen Eigentemperatur von 0,0—1,0° Cels.
21 Messungen Eigentemperatur 1—2°
5 Messungen Eigentemperatur 2—3°
6 Messungen Eigentemperatur 3—4°
4 Messungen Eigentemperatur 4—5°
10 Messungen Eigentemperatur 5—8°.

Zusammen 185 Beobachtungen. Eine „negative Eigentemperatur" wurde 96mal beschrieben, und zwar von 0,04 bis 21,4° Celsius!

Diesen Zahlen ist wohl nichts weiter hinzuzusetzen, um die Unzulänglichkeit derartiger Messungen klar darzulegen. Für die Reptilien lassen sich ähnliche Beobachtungen leicht aus der Durchsicht der Tabelle entnehmen.

Auf Anregung von Herrn Professor Krehl habe ich theils in Jena, theils im Hamburger zoologischen Garten eine grössere Anzahl von Beobachtungen angestellt. Der Director des Gartens, Herr Dr. Bolau, hat meine Beobachtungen in der liebenswürdigsten Weise unterstützt, und wir sind ihm dafür zu herzlichem Danke verpflichtet. Alle Thiere wurden mit schnell sich einstellenden und geaichten Thermometern in der Cloake gemessen. Je nach der Grösse des Thieres wurde das Quecksilber verschieden tief eingeführt (meist

4—6 cm), jedenfalls aber immer so weit, dass man die Höhe der Körpertemperatur erhält.

In Jena untersuchte ich Crocodilus porosus, Crocodilus niloticus, Alligator lucius, Python spilotes, Rana temporaria und esculenta, Lacerta viridis und Ophisaurus apus, in Hamburg Tejus teguixin, Kaiman sclerops, Emys europaea, Emys trijuga, Chrysemys olivacea, Hydraspis Wagleri, Calagar picta, Chrysemys dorbignyi, Chelonia midas und Homalochilus striatus (Fischer).

Nur Messungen im Wasser ergaben constante Resultate. Ich habe das Verhalten eines ins Wasser gesetzten Krokodils auf der

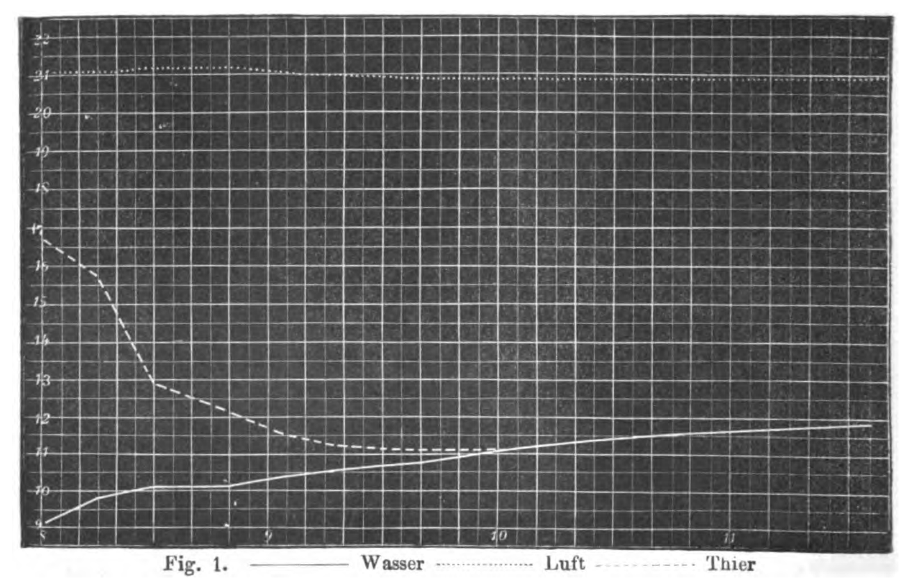


Fig. 1. ———— Wasser ·········· Luft - - - - - - Thier

nebenstehenden Curve aufgezeichnet. Die Zahlen auf der Abcisse bedeuten die Zeit, die auf der Ordinate Grade Celsius. Man sieht wie das 17° warme Thier sich in 2 Stunden auf 11° abgekühlt hat und von da an die Temperatur des Wassers zeigt.

Das Krokodil im Wasser stellt sich jedesmal auf die Temperatur des Wassers ein. Dasselbe Resultat ergiebt sich auch bei Schildkröten und Fröschen, wie schon Berthold und neuerdings auch Feil gezeigt haben.

Diese Beobachtungen an Thieren im Wasser zeigten den dominirenden Einfluss der Leitung auf ihre Körperwärme. Der Einfluss ist so stark, dass die im Thier erzeugte Wärme ihm gegenüber verschwindet. Nun entstehen zwar auch bei einem in gleichmässig warmem Wasser lebenden Thier durch die vom Stoffwechsel produ-

cirte Wärme fortwährend Differenzen zwischen Temperatur des Thieres und des Wassers. Dann findet aber stets sofort durch Leitung ein Ausgleich dieser geringen Temperaturerhöhung im Thier statt, und für die thermometrische Messung auch mit den feinsten Instrumenten ist die Temperatur von Thier und Wassermedium die gleiche, eine Eigentemperatur ist nicht vorhanden.

Die Reptilien und Amphibien verhalten sich also gegen die in ihnen erzeugte und gegen die auf sie von aussen einwirkende Wärme im Wasser genau wie leblose Körper und die bei Reptilien und Amphibien zeitweise beobachteten Temperaturen sind demnach nicht als Eigentemperaturen, sondern als Köperwärme aufzufassen.

Man könnte mir nun einwenden, dass nur die grosse Wärmecapacität des Wassers ein derartiges Verschwinden jeder Eigentemperatur hervorbringe, und dass keineswegs für alle Reptilien der Aufenthalt im Wasser ihnen ihre physiologisch nothwendigen Lebensbedingungen gewähre.

Um diesen Einwänden zu begegnen, mussten wir natürlich auch die Einwirkung der umgebenden Luft auf die Körperwärme experimentell untersuchen. Dabei ergeben sich aber sofort die grössten Schwierigkeiten. Denn in jedem Zimmer oder Käfig zeigt das Thermometer in der Luft an verschiedenen Stellen eine ganz verschiedene Temperatur, und auf den Boden gelegt in der Regel wieder eine andere. Da nun aber das Thier auf dem Boden liegt und die Strahlung es ganz anders beeinflusst wie ein Thermometer, so wird die Temperatur seines Körpers mit der keines der genannten Funde verglichen werden können oder übereinstimmen. Z. B. ein Crocodilus porosus sitzt ruhig auf dem Holzboden des Laboratoriums. Die Temperatur der Luft 50 cm über dem Boden beträgt 22°, 5 cm über demselben 21,1°, die der Mitte 21,3°. Thier 21,8°. Solcher Versuche können wir eine grosse Reihe anführen. Mit ihnen ist das gewünschte Ziel nicht zu erreichen. Wir haben dann kleinere Thiere genommen (d. h. Lacerta viridis, Ophisaurus apus) und sie in Käfigen von feinem Draht in der Luft aufgehängt und nun die Temperatur der Luft und des Thieres gemessen. Eine neue Schwierigkeit zeigt sich dann dadurch, dass Thiere von kleinem Volumen ausserordentlich leicht und rasch durch die Hände erwärmt werden. Man musste deswegen Gummihandschuhe anziehen und mittelst sehr leicht gehender Thermometer rasch operiren. Werden diese Vorsichtsmaassregeln beachtet, so sieht man schon, dass auch bei Aufenthalt in der Luft die Temperatur der Reptilien sich auf die der Umgebung ein-

gestellt. Beispiel: Drahtkasten hängt in der Luft, zwei Exemplare von Ophisaurus apus darin. Luft des Kastens an 2 Stellen gemessen 19,6°. Thier I 19,7°, Thier II 19,8°. Wir stellten zahlreiche solcher Versuche an, und aus ihnen geht mit Sicherheit hervor, dass einwandsfreie Resultate nur zu erzielen sind, wenn man einen allseitig vollkommen gleichmässig temperirten Luftraum als Thierbehälter zur Verfügung hat, so dass die den Thierkörper treffenden Temperatureinflüsse überall die gleichen sind.

Ein solches Medium gewährte das Rubner'sche Calorimeter. Durch geeignete Wasser- und Gasregulatoren kann man diesen Apparat tagelang auf genau gleicher Temperatur erhalten. Das Thier sitzt in einem Raum, der erfüllt ist von genau sich gleichbleibender, auf die Temperatur des ganzen Apparates erwärmter Luft. Der Luftzutritt wird durch Aspiration unter Controle einer Gasuhr genau geregelt, so dass das Thier weder im Winde sitzt, noch der für kräftige Aeusserung seiner Lebensfunction nöthigen Sauerstoffmenge entbehren muss. Die Temperatur des Thierraumes ist durch aussen ablesbare Thermometer genau zu controliren. Eine nähere Beschreibung des Apparates findet sich bei Rubner, Calorimetrische Methodik, Marburg 1890. Der von mir benutzte Apparat ist in der Abhandlung von Krehl und Matthes (dieses Archiv Bd. XXXVIII) genau beschrieben.

Zu den Versuchen benutzte ich ein 2250 g wiegendes Crocodilus porosus, ein Python spilotes von 2650 g, ein Crocodilus niloticus und einen Alligator lucius von etwas geringerer Grösse. Es ergab sich, dass bei sämmtlichen Thieren bei einer Temperatur des Apparates von 23° nach längerem Aufenthalt im Apparat die vorher bei Messungen an der Luft nicht zu beseitigenden Differenzen zwischen Temperatur des Thieres und der Umgebung vollständig verschwanden.

Vorher höher erwärmte Thiere gaben ihren Wärmeüberschuss an den Apparat ab, und fast noch rascher sog das abgekühlte Thier die ihm fehlende Wärmemenge aus seiner Umgebung auf.

Bei 23° zeigten alle Thiere in einem Raum von 35 Liter Grösse, durch den stündlich ca. 100 Liter Luft von 60—70 Proc. relativer Feuchtigkeit durchgesogen wurden, andauernd die Temperatur der Umgebung, also eben 23°. Wird nun zu dieser langsamen Ventilation nicht Luft von obengenanntem Feuchtigkeitsgehalt, sondern wassergesättigte Luft benutzt, so steigt die Temperatur des Thieres über die der Umgebung.

Im Gegensatz dazu sinkt seine Temperatur, wenn grosse Luftmengen (640 Liter in der Stunde) durch den Thierraum hindurch treten, und zwar fällt die Wärme des Thieres umso niedriger als die der Umgebung aus, je trockener die ventilirende Luft ist. So beträgt

die Differenz z. B. bei mittlerem Feuchtigkeitsgehalt bis zu 1,4° in 3 Stunden, bis 2,1° sahen wir sie sinken, wenn wir Luft von etwa 40 Proc. relativer Feuchtigkeit wählten.

Aehnliche Experimente stellte ich auch bei Fröschen an und constatirte, dass Feuchtigkeitsgehalt und Schnelligkeit der Ventilation hier noch stärker und schneller die Körperwärme beeinflussten, wie bei ihrer geringen Körpergrösse und der Feuchtigkeit ihrer Oberfläche nicht anders zu erwarten war.

Die nebenstehenden Curven zeigen das Verhalten der Frösche. Die Bedeutung der Zahlen ist wie auf Fig. 1, die Ventilation bei allen Luftarten gleich schnell.

Ich glaube, mit diesen Experimenten die oben angeführten Einwände genügend widerlegt zu haben.

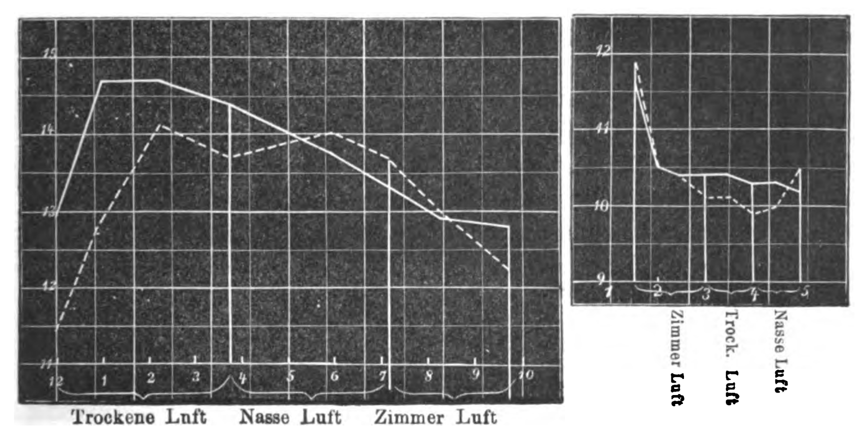


Fig. 2. —— Luft ——Thier

Fig. 3. —— Luft ---- Thier.

Körperwärme, die je nach der physikalischen Beschaffenheit des umgebenden Mediums in der beschriebenen Weise schwankt, wird wohl Niemand noch als „Eigentemperatur" bezeichnen können, ohne die physiologische Definition dieses Begriffes vollkommen zu verschieben.

Wir haben keinen Grund anzunehmen, dass andere Reptilien und Amphibien sich anders verhalten als die Vertreter der zahlreichen von uns untersuchten Species, und wir sagen deshalb: „die poikilothermen Wirbelthiere haben keine Eigentemperatur in dem sonst gebräuchlichen Sinne, sondern ihre Körperwärme ist wie bei leblosen Gegenständen abhängig von den physikalischen Verhältnissen der Umgebung."

Gegen eine allgemeine Gültigkeit dieser Anschauung spricht

scheinbar die von Valenciennes, Slater und Forbes beobachtete wunderbare Erscheinung einer Temperaturerhöhung bei dem brütenden Pythonweibchen.

In fast allen Lehrbüchern der Physiologie, deren Einsicht mir möglich war, fand ich den brütenden Python als eclatanten Beweis einer sicher constatirten Eigentemperatur bei Reptilien angeführt.

Ich habe die betreffenden Arbeiten der resp. Beobachter auf's Genaueste kritisch betrachtet und bin zu eben demselben Resultate gekommen, wie schon Duméril in seinem der Académie française erstatteten kritischen Berichte über die Beobachtungen von Valenciennes.

Die oben genannten 3 Forscher sahen wiederholt, dass wenn ein Python sich auf seinen Eiern zusammenringelt, die Temperatur zwischen den Windungen seines Leibes um viele Grade höher ist als die der umgebenden Luft. Differenzen von 18° sind beobachtet worden. Die Thatsache steht fest. Aber sehr verschieden fiel die Erklärung aus, die man ihr gab. Valenciennes, Slater und Forbes, sowie nach ihnen zahlreiche Autoren führen diese hohe Temperatur des Thieres auf eine beträchtliche Erzeugung von Wärme im Thiere zurück und sehen als deren Quelle tonische Contractionen der gewaltigen Musculatur an. Diese Vorstellung ist auch die herrschende geworden.

Aber schon Duméril hatte eine ganz andere Erklärung. Er experimentirte in demselben Käfige unter denselben Bedingungen wie Valenciennes und wies mit derselben angewandten Mess- und Heizmethode annähernd gleiche Temperaturerhöhungen über die der Umgebung nach, wenn er das Thermometer in die Falten und unter eine Wolldecke steckte, die er anstatt des aufgerollten Python über dieselbe Grube legte, die früher die Eier beherbergt hatte. — Forbes hat ebenfalls in einem von unten geheizten Käfig seine Beobachtungen angestellt. Seine Resultate gewann er durch Registrirthermometer, die er unter die Schlange oder zwischen ihre Windungen legte. Stets stellte er wie Valenciennes seine Messungen unter den Wolldecken an, mit denen die brütenden Thiere bedeckt waren. Dazu maass er die Luft etwas über dem Boden des Käfigs und die Temperatur im Kies, der den Boden bedeckte „over the hotwater pipes which run beneath the floors of the cages.“

Vergegenwärtigt man sich jetzt die Verhältnisse, unter denen die beobachteten Thiere sich befanden, so hat man zunächst zwar sicher eine starke Wärmequelle. Diese sind aber nicht die tonisch contrahirten Schlangenmuskeln, sondern die hot-water pipes. Die

Warmwasserröhren theilen ihre Wärme durch Leitung und Strahlung dem Kies mit, dieser bildet eine mit Wärme erzeugenden Eiern ausgefüllte Grube. Als Deckel auf derselben liegt fest angerollt der Körper der 12 Fuss langen Schlange. Wer jemals ein Python molurus gesehen hat, kann sich sehr wohl ein Bild von der grossen Dicke einer Masse bilden, die eine 12 Fuss lange und entsprechend dicke Schlange auf kleinen Raum aufgerollt bietet. Dazu kommen noch die Wolldecken. Wir haben also als Wärmeerzeuger den Apparat, die Heisswasserröhren, die Eier, das Pythonweibchen, als die Wärmeableitung vom Pythonweibchen hindernd die aufgerollte Lage und die Wolldecken. Und diese Verhältnisse erklären vollkommen, dass zwischen den Windungen der Schlange eine wesentlich höhere Temperatur bestand als in der umgebenden Luft. Noch besondere mit dem Brütgeschäft im Zusammenhang stehende wärmebildende Processe in der Schlange anzunehmen, ist nicht nur unnöthig, sondern falsch.

Duméril legte statt der Schlange eine Wolldecke über das Pythonnest und erhielt annähernd dieselben Differenzen wie Valenciennes mit Python und Eiern zur Umgebung. Hätte ein Anderer dasselbe bei den Forbes'schen Versuchen anstellen können, so hätte sich sicher dasselbe Resultat ergeben. Ausserdem entstehen wohl grössere Differenzen zwischen der Käfigluft und dem Thier unter den Wolldecken, gering aber sind die Abweichungen, wenn man die Temperaturen des Kieses mit denen der Thiere vergleicht. Man findet dann mehrere Beobachtungen, wo die Kiestemperatur die des brütenden Pythonweibchens sogar noch übersteigt! Wir haben demnach noch ein gleichmässiges Temperaturgefälle von den Heisswasserröhren durch Kies und Schlange zur Luft, und unter diesen Umständen ist es selbstverständlich, dass das Thier wärmer ist, viel wärmer, ist als die umgebende Luft.

Ich hoffe, noch einmal Gelegenheit zu finden, selbst Beobachtungen an dem brütenden Pythonweibchen anzustellen, glaube aber, dass auch ohne solche die Kritik der alten Experimente die hohe „Eigentemperatur" des brütenden Pythonweibchens als eine sehr problematische erscheinen lässt.

Für den Physiologen und Pathologen, der Reptilien und Amphibien als Objecte seiner Experimente benutzen will, ist es genügend bewiesen, dass keine Eigentemperatur derselben besteht. Eine Eigentemperatur ist ohne Wärmeregulirungsapparat nicht denkbar, wir folgern also aus dem Fehlen der Ersteren die Abwesenheit des Letzteren.

Daraus würde sich ergeben, dass Symptome des erkrankten Warmblüters, die man auf eine Störung des Wärmeregulationsapparates

zurückführt, bei Poikilothermen weder vorkommen, noch künstlich zu erzeugen sein dürften. Versuche darüber, wie die Temperaturverhältnisse des kranken Kaltblüters sich gestalten, hoffen Herr Prof. Krehl und ich demnächst hier vorlegen zu können.

Tabelle
der durch thermometrische Messung festgestellten Körperwärme poikilothermer Wirbelthiere.

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Frosch	—	0	0	—	—	± 0	Oligerus Jacobaeus	1686	
Frosch	—	—	—	—	—	5	Martine	1740	
Frosch	—	—	—	—	—	± 0	Braun	1769	Im Wasser unters.
Frosch	—	—	—0,55	—	—	—	Hunter	1786	Kältemischung.
Frosch	41,1	— —	19,7	Haut	1 Min.	—21,4	D. Adair Crawford	1789	Letzte Messung: Hauttemperatur gleich Magentemperatur.
	38,92	—	20,0	—	2 „	—18,92	„	„	
	37,83	—	20,8	—	3 „	—17,03	„	„	
	37,84	—	20,8	—	4 „	—17,04	„	„	
	35	—	25,7	—	25 „	— 9,3	„	„	
Frosch	—	33,9	27,2	—	1 „	— 6,7	„	„	
	—	33,9	29,4	—	2 „	— 4,5	„	„	
	—	33,9	30,5	—	3 „	— 3,4	„	„	
	—	33,9	31,7	—	5 „	— 2,2	„	„	
	—	33,9	31,7	—	6 „	— 2,2	„	„	
	—	33,9	31,7	—	8 „	— 2,2	„	„	
Frosch	37	—	22,4	—	—	—14,6	Delaroche	1809	
Frosch	29,4	—	22,6	—	1 Std.	— 5,8	„	1809	
Frosch	—	—	—	—	—	0	„	1809	Frosch im Wasser. Imm. Temp. d. Med.
Frosch	—	7,5	9	—	—	1,5	Prevost et Dumas	1823	
Rana esculenta	—	6,87	8,9	Herzbeutel	3 Min.	2,03	Czermak	1827	In 3 Min. auf 7,19 gefallen.
	12,7	—	7,9	Bauchh.	3 „	4,8	„	„	
R. e.	—	7,8	8,4	Herz	4 „	0,6	„	„	In 4 Min. 7,19.
	8,4	—	7,9	Speiser.	4 „	0,5	„	„	
R. e.	17,5	—	20,8	Magen		3,3	„	„	In 8 Sec. 19,3.
	—	—	20,9	Herz		3,4	„	„	
R. e.	20,0	—	21,7	Speiser.		1,7	„	„	In 9 Sec. 20,3.
	—	—	22,5	Herz		2,5	„	„	
R. e.	21,4	42,5	37,5	Bauch		5,0	„	„	In 3 Min. 12,5.
R. e.	— künstl. Kälte	—	2,8	Herzgeg.		7,8	„	„	Stieg in 6 Min. auf 10°.
	—5°	—	1,4	Bauchh.		6,4	„	„	
Frosch	—16,2	Eis	0,7	—	—	0,7	Tiedemann	1830	Thiere beide Male eingefroren todt.
	—19,45	„	—	—	—	—			

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Frosch	—	$18^3/_4$	$18^3/_4$	Gr. Anzahl Thiere, dann Wasser gemess.	2 Std.	0,	Treviranus	1831	Thermometer in's Wasser getaucht, keine Erhöhung.
	—	17	17			0,	"		
Rana esculenta	16,5	—	10	—	7 Std.	−6,5	Berthold	1833	
	17,2	—	11,25	—		−5,95			
	17,5	—	12,5	—		−5			
	20,3	—	15,9	—		−4,4			
	19,4	—	15,3	—		−4,1			
	19,0	—	14,37	—		−4,63			
	17,5	—	13,75	—		−3,75			
R. e.	13,75	—	10,6	—	9 Std.	−3,15	Berthold	1833	
	16,25	—	13,1	—		−3,15			
	16,5	—	13,1	—		−3,4			
	18,75	—	16,25	—		−2,50			
	18,75	—	15	—		−3,75			
	16,25	—	13,75	—		−2,50			
	15,6	—	13,1	—		−2,5			
	15,0	—	12,5	—		−2,5			
	13,75	—	11,56	—		−2,19			
R. e.	15	—	16,25	—	10 Std.	1,25	Berthold	1833	
	15	—	14	—		−1			
	15,3	—	15	—		−0,3			
	16,2	—	15	—		−1,2			
	16,25	—	14,7	—		−1,55			
	16,25	—	15	—		−1,25			
	16,25	—	14,7	—		−1,55			
	16,25	—	15	—		−1,25			
	16,25	—	15	—		−1,25			
	17,2	—	15	—		−2,2			
Frosch	13,75	15	15	—	5 Std.	0	Berthold	1833	
	13,75	14,3	14,3	—		0			
	13,75	13,1	13,1	—		0			
	13,75	12,5	12,5	—		0			
	12,5	12,18	12,18	—		0			
Rana esculenta	—	3,75	5,625	—	$1^1/_2$ Std.	1,875	Berthold	1833	
	—	30	26,25	—		−3,75			Am Ende des Versuches Thier todt.
	—	31,25	31,25	—		0			
R. e.	—	0	7,5	—	6 Std.	7,5	Berthold	1833	
	—	0	1,875	—		1,875			
	—	0	0	—		0			
	—	0	0	—		0			
	—	0	0	—		0			
	—	0	0	—		0			
R. e.	−1,25	—	3,75	—	5 Std.	5	Berthold	1833	
	−3,75	—	0	—		3,75			
	−5	—	−0,125	—		4,375			
	−5	—	−0,125	—		4,375			
R. e.	−2,5	—	2,5	—	7 Std.	5	Berthold	1833	
	−2,5	—	0	—		2,5			
	−5	—	−0,625	—		−4,375			
	−5	—	−1,25	—		3,95			

Thier	Medium Luft	Medium Wasser	Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
R. e.	—5 —5 —5	— — —	—2,5 —3,75 —5	— — —		2,5 1,25 ±0	Berthold	1833	
R. e.	18	—	ca. 17	—	—	—1	Dutrochet	1840	Thermoel Nadeln.
R. e.	mit Wasser gesätt. 17,1—18	—	—	—	4 Std.	0,03	„	„	
R. e.	mit Wasser gesätt. 16	—	—	Bauch	3 Std.	0,04	„	„	
R. e.	desgl. 17,5	—	—	„	—	0,04	„	„	
R. e.	desgl. 14,5	—	—	„	—	0,05	„	„	
R. e.	— —	15 16,5	— —	„ „	— —	0,04 0,04	„ „	„ „	
Frosch	—	6—29,75	—	—	—	0	Latour	1843	
Frosch	19,25	—	—	Schenkel	—	0,75	Becquerel et Flourens	1844	Thermoelektrische Nadeln.
Frosch	19,25	—	—	Schenkel	—	0,75	„	„	
	—	—	—	Eingew.	—	0,5	„	„	
	—	—	—	Brust	—	0,75	„	„	
	23,75	—	—	Schenkel	—	0,75	„	„	Bei 23,75 die Experimente wiederholt u. dieselben Resultate.
Frosch	—	—	—	—	—	0,7	Duméril	1852	
Frosch	0	—	—	Cloake	$^3/_4$ Std.	0	„	1852	
Rana esculenta	6,1	—	6,4	Cloake	6 $^1/_2$ St.	0,3	Schulz	1876	In wassergesättigter Luft.
R. e.	14,0	—	14,7	—	7 $^1/_2$ „	0,7	„	„	desgl.
R. e.	0	—	1,1	—	12 $^1/_2$ „	1,1	„	„	„
R. e.	12,4	—	14,1	—	7 $^1/_2$ „	1,7	„	„	„
R. e.	2,0	—	2,8	—	34 $^1/_2$ „	0,8	„	„	„
R. e.	0,5	—	1,5 unsicher	—	11 $^1/_4$ „	1,0	„	„	„
R. e.	0	—	1,1	—	12 „	1,1	„	„	„
R. e.	25,5	—	25,3	—	5 St. 21′	—0,2	„	„	„
R. e.	15,8	—	15,8	—	4 „ 28′	0	„	„	„
R. e.	32,5	—	32,1	—	3 „ 5′	—0,4	„	„	„
R. e.	33,2		32,2	—	2 „	—1	„	„	„
Frosch	—	Im Wasser gemessen	—	Cloake	—	—1,	Feil	1895	5 mal
Frosch	—		—	„	—	—0,2	„	„	2 „
Frosch	—		—	„	—	0	„	„	16 „
Frosch	—		—	„	—	+0,05	„	„	5 „
Frosch	—		—	„	—	+0,1	„	„	16 „

Thier	Medium		Temperat d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Frosch	—	Im Wasser gemessen	—	Cloake	—	0,15	Feil	1895	2 mal
Frosch	—		—	〃	—	0,2	〃	〃	11 〃
Frosch	—		—	〃	—	0,25	〃	〃	2 〃
Frosch	—		—	〃	—	0,3	〃	〃	9 〃
Frosch	—		—	〃	—	0,4	〃	〃	4 〃
Frosch	—		—	〃	—	0,5	〃	〃	3 〃
Frosch	—		—	〃	—	0,6	〃	〃	2 〃
Frosch	—	—	—	〃	—	0,7	〃	〃	2 〃
Frosch	—	—	—	〃	—	0,8	〃	〃	6 〃
Frosch	—	—	—	〃	—	0,9	〃	〃	1 〃
Frosch	—	—	—	〃	—	1	〃	〃	2 〃
Frosch	-	—	—	〃	—	1,3	〃	〃	2 〃
Frosch	—	—	—	〃	—	1,4	〃	〃	2 〃
Frosch	—	—	—	〃	—	um Bruchtheile eines Grad höher als Wasser	Lassar	1875	
Rana temporaria	20,5		20,45	Cloake	16 Std.	—0,05	Soetbeer	1897	Im Thermostaten Untersuchung angestellt. Luft mit Wasser gesättigt. Glasgefässe gegen Leitung u. Strahlung durch Watte und Papierschichten isolirt.
R. t.	20,5		20,5	〃	16 〃	0	〃	〃	
R. t.	20,5		20,1	〃	16 〃	—0,4	〃	〃	
R. t.	20,5		20,3	〃	16 〃	—0,2	〃	〃	
R. t.	20,5		20,45	〃	16 〃	—0,05	〃	〃	
R. t.	20,95		21,15	〃	29,5 〃	0,2	〃	〃	
R. t.	20,95		21,2	〃	29,5 〃	0,25	〃	〃	
R. t.	20,95		21,3	〃	29,5 〃	0,35	〃	〃	
R. t.	20,95		21,2	〃	29,5 〃	0,25	〃	〃	
R. t.	20,825		21,1	〃	21 〃	0,275	〃	〃	
R. t.	20,825		20,6	〃	21 〃	0,225	〃	〃	
R. t.	21,3		21,5	〃	33 〃	0,2	〃	〃	
R. t.	21,3		21,6	〃	33 〃	0,3	〃	〃	
R. t.	21,4		22	〃	33 〃	0,6	〃	〃	
R. t.	21,4		21,7	〃	33 〃	0,3	〃	〃	
R. t.	21,4		22	〃	33 〃	0,6	〃	〃	
R. t.	21.4		21,4	〃	33 〃	0	〃	〃	
R. t.	21,4		21,4	〃	33 〃	±0	〃	〃	
R. t.	20,95		20,95	〃	17 〃	±0	〃	〃	
R. t.	20,95		20,9	〃	17 〃	—0,5	〃	〃	
R. t.	20,95		20,8	〃	17 〃	—0,15	〃	〃	
R. t.	20,95		20,8	〃	17 〃	—0,15	〃	〃	
R. t.	20,95		20,6	〃	17 〃	—0,35	〃	〃	
R. t.	21,4		21,8	〃	26 〃	0,4	〃	〃	
R. t.	21,4		21,5	〃	26 〃	0,1	〃	〃	
R. t.	21,4		20,7	〃	26 〃	—0,7	〃	〃	
R. t.	21,4		20,8	〃	26 〃	—0,6	〃	〃	
R. t.	21,4		21,3	〃	26 〃	—0,1	〃	〃	

Thier	Medium Luft	Medium Wasser	Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer d. Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
Rana temporaria	13,75	—	10,6	—	12 Std.	—3,15	Berthold	1833	
	14,7	—	13,1	—	—	—1,6			
	14,3	—	13,1	—	—	—1,2			
	13,75	—	12,5	—	—	—1,25			
	13,75	—	12,5	—	—	—1,25			
	13,75	—	12,5	—	—	—1,25			
	13,75	—	12,5	—	—	—1,25			
	10	—	8,75	—	—	—1,25			
	9,37	—	7,8	—	—	—1,57			
	6,87	—	6,87	—	—	—0			
	16,25	—	11,25	—	—	—5			
	21,25	—	15	—	—	—6,25			
Rana temporaria	9,37	—	7,8	—	6 Std.	—1,57	Berthold	1833	
	16,2	—	11,25	—		—4,95			
	21,2	—	15	—		—6,2			
	26,2	—	18,75	—		—7,45			
	27,5	—	21,2	—		—6,3			
	27,5	—	21,2	—		—6,3			
R. t.	—	3,75	5	—	9 Std.	1,25	Berthold	1833	Am Ende des Versuches Thier todt.
	—	8,75	7,5	—		—1,25			
	—	8,75	8,12	—		—0,63			
	—	10	8,75	—		—1,25			
	—	10	10	—		±0			
	—	12,5	11,2	—		—1,3			
	—	12,5	12,5	—		±0			
	—	12,5	12,5	—		±0			
	—	13,75	13,75	—		±0			
	—	15	15	—		±0			
	—	18,75	17,5	—		—1,25			
	—	23,75	21,25	—		—2,5			
	—	25	22,5	—		—2,5			
	—	28,12	26,25	—		—1,87			
	—	31,25	28,75	—		—2,50			
	—	37,5	32,5	—		—5,0			
	—	41,25	40	—		—1,25			
	—	47,5	45	—		—2,5			
R. t.	23,75	—	20	—	6 Std.	—3,75	Berthold	1833	
	23,75	—	20	—		—3,75			
	23,75	—	20	—		—3,75			
	23,75	—	20	—		—3,75			
	23,75	—	20	—		—3,75			
	23,75	—	20	—		—3,75			
R. t.	0	—	6,25	—	5 Std.	6,25	Berthold	1833	
	—1,875	—	1,25	—		—3,125			
	—2,5	—	0,625	—		—3,125			
	—2,5	—	0	—		2,5			
	—2,5	—	—1,25	—		1,25			
R. t.	2,5	—	10	—	6 Std.	7,5	Berthold	1833	
	0	—	1,25	—		1,25			
	—5	—	0	—		5			
	—5	—	—1,25	—		3,75			
	—5	—	—3,12	—		1,88			
	—6,25	—	—5	—		1,25			

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer d. Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Frosch,	41,1	—	21,4	Haut	1 Min.	—19,7	D. Adair	1789	Letzte Beobach-
todt.	38,92	—	22,2		2 =	—16,72	Crawford		tung: Hauttem-
	37,83	—	22,5		3 =	—15,33			peratur gleich Ma-
	37,84	—	22,5		4 =	—15,34			gentemperatur.
	35	—	25,7		25 =	—9,3			
Frosch,	—	33,9	29,4	Haut	1 =	—4,5	D. Adair	1789	
todt.	—	33,9	31,4		2 =	—2,5	Crawford		
	—	33,9	32,5		3 =	—1,4			
	—	33,9	33,1		5 =	—0,8			
	—	33,9	33,1		6 =	—0,8			
	—	33,9	31,1		8 =	—2,8			
Frosch, todt.	—	—	—	—	—	0	Delaroche	1809	Frosch im Wasser. Immer T. d. Med.
Rana escu-	12,5	—	10	—	6 Std.	—2,5	Berthold	1833	
lenta, todt.	15	—	11,25	—		—3,75			
	16,5	—	13,75	—		—2,75			
	17,5	—	14,37	—		—3,13			
	18,75	—	15	—		—3,75			
	12,8	—	10,6	—		—2,2			
R. esc., todt.	16,25	—	13,75	—	4 Std.	—2,50	Berthold	1833	
	16,9	—	13,75	—		—3,15			
	16,5	—	13,75	—		—2,75			
	14,37	—	12,5	—		—1,87			
R. esc., todt.	0	—	—5	—	10 Std.	—5	Berthold	1833	
	2,5	—	—3,75	—		—6,25			
	2,5	—	—1,25	—		—3,75			
	3,75	—	—0,625	—		—4,375			
	3,75	—	0	—		—3,75			
	6,25	—	1,25	—		—5,0			
	8,75	—	2,5	—		—6,25			
	11,25	—	6,25	—		—5,0			
	12,5	—	8,75	—		—3,75			
	12,875	—	11,25	—		—1,625			
R. esc., todt.	16	—	16	Bauch	3 Std.	0	Dutrochet	1840	Luft mit Wasaer gesättigt. Nadel.
R. esc., todt.	—	15	15	=		0	=	=	
R. esc., todt.	—	16,5	16,5	=		0	=	=	
R. esc., todt.	—	15,5	—	=		0,03	=	=	
R. esc., todt.	—	18,3	—	=		0,04	=	=	
R. esc., todt.	20,85		21	Cloake	21 Std.	0,15	Soetbeer	1897	Luft mit Wasser
R. esc., todt.	20,85		20,9	=	21 =	0,05	=	=	gesättigt. Glasge-
R. esc., todt.	20,85		21	=	21 =	0,15	=	=	fässe gegen Lei-
R. esc., todt.	21,3		21,6	=	33 =	0,3	=	=	tung u. Strahlung
R. esc., todt.	21,3		21,1	=	33 =	—0,2	=	=	durch Watte u. Pa-
R. esc., todt.	21,3		21,6	=	33 =	0,3	=	=	pierschichten isol.
Rana tem-	21,8	—	18,75	—	10 Std.	—3,05	Berthold	1833	
por., todt.	24,3	—	20	—		—4,3	=	=	
	25	—	21,25	—		—3,75	=	=	
	25	—	21,25	—		—3,75	=	=	
	25	—	21,25	—		—3,75	=	=	
	25	—	21,25	—		—3,75	=	=	

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Rana tempor., todt.	25	—	21,25	—		−3,75	Berthold	1833	
	23,75	—	20,6	—		−3,15			
	23,75	—	20,0	—		−3,75			
	23,75	—	20,0	—		−3,75			
R. t., todt.	0	—	−5	—	8 Std.	−5	Berthold	1833	
	3,75	—	−1,25	—		−5			
	3,75	—	0	—		−3,75			
	13,75	—	4,375	—		−9,385			
	15	—	12,5	—		−2,5			
	15	—	12,5	—		−2,5			
	15	—	12,5	—		−2,6			
	15	—	12,5	—		−2,5			
Sich begattende Frösche	15	—	16,25	—	10 Std.	1,25	Berthold	1833	
	15	—	15	—		0			
	15,3	—	15,3	—		0			
	16,2	—	16,2	—		0			
	16,25	—	16,25	—		0			
	16,25	—	16,25	—		0			
	16,25	—	16,25	—		0			
	16,25	—	15	—		−1,25			
	16,25	—	15,6	—		0,65			
	17,2	—	17,2	—		0			
Sich begattende Frösche	13,75	15	15,3	—	5 Std.	0,3	Berthold	1833	Thier im Wasser.
	13,75	14,3	14,7	—		0,4			
	13,75	13,1	13,75	—		0,65			
	13,75	12,5	13,4	—		1,1			
	12,5	12,18	12,5	—		0,32			
Froschlaich	—	12,5	12,5	—	10 Std.	0	Berthold	1833	Wasser u. Froschlaich in verschiedenen Gefässen verglichen.
	—	14,0	14,0	—		0			
	—	15	15	—		0			
	—	15	15	—		0			
	—	15,3	15,3	—		0			
	—	1,35	15,3	—		0			
	—	15,6	15,6	—		0			
	—	15	15	—		0			
	—	15	15	—		0			
	—	16,5	16.5	—		0			
Froschlaich	13,75	15	15	—	5 Std.	0	Berthold	1833	5 Std. die Temperat. d. Wassers.
Kaulquap.	—	—	—	—	—	0	Dutrochet	1840	T. E. Nadeln.
Calamita arborea	17,5	—	20,9	Bauchh.	—	3,4	Czermak	1827	
	—	—	21,2	Herz	—	3,7			
	21,25	—	20	Speiser.	—	−1,25			
	—	—	20,9	Herz	—	−0,35			
	—	—	20,1	Bauchh.	—	−1,15			
Cal. arbor.	22,7	41,5	36,4	Herzk.	—	−5,1			
Bufo cinenerus	27,8	—	22,7	Magen	—	−5,1	Czermak	1827	
	—	—	23,75	Herz	—	−4,05			
Kröte	19,25	—	—	Schenkel	—	0,75	Becquerel et Flourens	1844	T. E. Nadeln.
	19,25	—	—	Brust	—	0,50			

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Kröte	19,25 19,25	— —	— —	Schenkel Bauch	— —	0,75 0,50	Becquerel et Flourens	1844	
Bufo obstetricans.	mit Wasser gesätt. 17	—	—	Bauch	—	0,12	Dutrochet	1840	Bei mit Wasser nicht gesättigter Luft —0,75.
Proteus anguineus	—	15	18,75	—	—	3,75	Rudolphi	1821	Temperatur sinkt hernach auf 17,5 und 16,25.
Proteus anguineus	20	15,3	19,9 20,5	Rachen Herzgeg.	2 Min.	4,6 4,85	Czermak	1827	Sank in 2 Min. auf 18,9.
Prot. ang.	13,1	12,8	17,5 18,4	Rachen Herzgeg.	1 Min.	4,7 5,6	=	=	In 1 Min. 15,3.
Prot. ang.	17,5	12,8	20,15 18,4	Herzgeg. Bauchh.	10 Sec.	7,35 5,6	=	=	In 10 Sec. 17,65.
Prot. ang.	22,5	14,3	21,25 19,0	Herzgeg. Bauchh.	2 Min	6,95 4,7	=	=	In 2 Min. 18,1.
Prot. ang.	16,4	—	24,2 20,47	Herzgeg. Bauchh.	—	7,9 4,07	=	=	In 6 Min. 18,7.
Gecko	15,15	—	15	Mundhle.	4 Min.	—0,15	Czermak	1827	Beständ. 4 Min. 15.
Eidechse	—	—	—	Muskeln der unteren Partien des Schwanzes	—	1,25	Becquerel et Flourens	1844	T. elect. N.
Eidechse	—	—	—	Bauch	—	0,75	=	=	
Eidechse	—	—	—	Muskeln der unteren Partien des Schwanzes	—	ca. 1	=	=	
Lacerta agilis	21,8	—	30 26,9	Herz Brusthle.	3 Min.	8,2 5,1	Czermak	1827	Nach 3 Min. 23,9.
Lac. ag.	12,5	—	18,9 16,5	Herz Mundhle.	4 =	6,4 4,0	=	=	Nach 4 Min. 15.
Lac. ag.	23,7	—	28,9 28,1	Herz Magen, sehr gefüllt	5 =	5,2 4,4	=	=	Nach 5 Min. 26,6.
Lac. ag.	22,65	—	24,5 26,2	Magen, leer Herz	4 =	1,85 3,55	=	=	Nach 4 Min. 23,1.
Lac. ag.	11,5	—	14,1 12,8	Herz Bauchh.	4 =	2,6 1,3	=	=	Nach 4 Min. 10,15.
Lac. ag.	— 12,5	32 —	30,3 1,56	Bauchh. Herz	— 2 =	—1,7 —10,94	=	=	Künstl. Kälte 6,4 in 2 Min. Herz 2,65.
Lac. ag.	12,7	—	0,62	Bauchh.	—	—12,8	=	=	In 3 Min. 1,4 Künstl. Kälte 5,3.
Lac. ag.	21,6	—	— —	Bauch =	— —	—0,18 —0,28	Dutrochet	1840	
Lac. ag.	22,8		—	=	—	0,21	=	=	Luft mit Wasser gesättigt.
Lac. ag.	12—20	—	—	Cloake	—	0,05 bis 0,2	Feil	1895	

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Lacerta maculata	12,5	—	15 18,7	Schlund Brusthle.	— —	2,5 6,2	Rudolphi	1821	
	12,3	—	15 16,2	Schlund Brusthle.	— —	2,7 3,9	=	=	Thiere wurden schwächer.
Lacerta viridis	16,25	—	20,37 21,25	Bauchhle. Herzgeg.	4 Min.	4,12 5,0	Czermak	1827	In 4 Min. 19,3.
	16,9	—	20 19,5	Herzgeg. Bauchhle.	3 =	3,1 2,6	=	=	In 3 Min. 18,1.
	22,8	—	30,15 28,7	Herz Bauchhle.	3 =	7,35 5,9	=	=	Nach weggeschn. Kopfe in 3Min. 27.
Lacerta viridis	—	5,8	17,8	—	20 Min.	2	Soetbeer	1896	
	18,1	7,4	8,2	—		0,8	=	=	
	18,1	8,2	9,3	—		1,1	=	=	
	—	—	11,9	—		3,7	=	=	
Tejus teguixin	28,0 28,5 —	— 24,5 25,15	30,7 24,15 25,4	— — —	1Std. 15	2,7 — 0,35 0,25	Soetbeer	1896	
Tej. teg.	Kies 28,1	25,75	25,9	—		0,15			
Anguis fragilis	19	—	21,6 23,2 21,2	Rachen Herz Bauchh.	3 Min.	2,6 4,2 2,2	Czermak	1827	Nach 3 Min. 20,15.
Ang. frag.	19	—	20,6 20,3	Herz Rachen	4 =	1,4 1,3	Czermak	1827	Nach 4 Min. 18,9.
Ang. frag.	18,4	—	18,9 20,7	Bauchh. Herz	3 =	0,5 2,3	Czermak	1827	Nach 3 Min. 18,9.
Ang. frag.	20,18	—	22,65 22	Herz VollerMagen	3 =	2,47 1,82	Czermak	1827	Nach 3 Min. 20,9.
Ang. frag.	19,7	—	20,3 20,6 22	Zwisch.Haut und Muskel Rachen Herz	5 =	0,6 0,9 2,3	Czermak	1827	Nach 5 Min 20.
Ang. frag.	12,5 12,5 13,43 13,75 14,06	— — — — —	13,1 12,8 13,75 14,37 14,68	Magen = = = =	5 Std.	0,6 0,3 0,32 0,62 0,62	Berthold	1833	
Blindschleiche	19,25 19,25	—	—	I. Muskel der Lendengeg. Nadel der Länge nach eingestoch. II. Nadel quer durch den Körper	—	0,87 0,87	Becquerel et Flourens	1844	
Blindschleiche	23,75 23,75	— —	— —	wie I. wie II.	— —	1 1	Becquerel et Flourens	1844	
Chamäleon	22,24	—	22,78 bis 23,33	—	—	0,54 bis 1,09	Murray	1826	
Ophisaurus apus	19,6		19,7 19,7			0,1 0,1	Soetbeer	1896	

Thier	Medium Luft	Medium Wasser	Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Be-obachter	Jahr	Bemerkung
Crocodilus porosus	21,8	21,2	21,7	Cloake	1 Std.	—0,1	Soetbeer	1896	
	20,7	—	21,4		47 Min.	0,7			
	—	20,2	20,8			0,6			
Croc. por.	16,5	—	16,4	Cloake	13 Std.	—0,1	Soetbeer	1896	
	19,7	—	18,3			—1,4			
	21	—	19,2			—1,8			
	20,6	—	20,3			—0,3			
	20,1	—	19,8			—0,3			
Croc. por.	39,2 —	—	38,7	Cloake	7 Std.	—0,5	Soetbeer	1896	
	38,3	—	38,5		15 Min.	0,2			
Crocodilus porosus	19,5	16,5	17,4	Cloake	9 Std.	0,9	Soetbeer	1896	
	19,5	16,5	16,9			0,4			
	19,6	16,6	16,8			0,2			
	19,6	16,7	16,8			0,1			
	19,7	16,7	16,9			0,2			
	19,7	16,9	17,0			0,1			
	19,7	17,0	17,05			0,05			
	19,7	17,2	17,2			0			
	19,8	17,2	17,3			0,1			
	19,9	17,4	17,6			0,2			
	19,9	17,6	17,7			0,1			
	20,15	17,7	17,8			0,1			
	20,4	17,8	18,1			0,3			
Croc. por.	20,5	—	19,9	Cloake	4Std.45	—0,6	Soetbeer	1896	
	20,85	—	20,5			—0,35			
	20,85	—	20,8			—0,05			
	21,1	—	21,1			0			
	21,4	—	21,4			0			
	21,3	—	21,5			0,2			
	21,1	—	21,6			0,5			
	21,1-21,6	—	21,6			0,5—±0			Luft in verschied. Höhe gemessen.
	21,05-21,6	—	21,7			0,65—0,1			
	21,1-22	—	21,8			0,7——0,2			
	21,1-21,8	—	21,9			0,8—0,1			
Croc. por.	21,1	9,1	16,7	Cloake	3Std.35	7,6	Soetbeer	1896	
	21,1	9,8	15,7			5,9			
	21,2	10,1	12,9			2,8			
	21,2	10,1	12,1			2,0			
	21,0	10,4	11,5			1,1			
	21,0	10,6	11,2			0,6			
	20 9	10,75	11,1			0,35			
	20,9	11,1	11,1			±0			
	20,9	11,3	11,3			±0			
	20,9	11,5	11,5			±0			
	20,9	11,7	11,65			—0,05			
	20,8	11,825	11,825			±0			
Crocodilus porosus, todt	—	17,3	24	Cloake	1Std.45	6,7	Soetbeer	1896	
	—	17,35	23,3			5,95			
	—	17,4	20,6			3,2			
	—	17,4	18,3			0,9			
	—	17,4	17,4			0			
	—	—	18,1	Lunge		0,7			
Crocodilus niloticus	18,9	16,7	16,8	—	—	0,1	Soetbeer	1896	

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Alligator mississippiensis	20,5	—	18,3 20,5	Haut Herz	—	—2,2 ±0	Jones	1856	
Kaimon sclerops	— — — — —	16,2 16,3 16,3 16,4-16,5 16,5	17,1 16,5 16,5 16,6 16,6	Cloake	3 Std.	0,9 0,2 0,2 0,2—0,1 0,1	Soetbeer	1896	
Alligator lucius	18,9	16,7	16,8	Cloake	—	0,1	Soetbeer	1896	
Kaiman sclerops	28,5 30,8 —	— 28,9 29,1	29,25 29,2 29,1	Cloake		0,75 0,3 0	Soetbeer	1896	
Landschildkr.	—	—	—	—	—	5	Martine	1740	
Schildkröte	26	—	28,9	—	—	2,9	Davy	1817	
	32	—	29,4	Blut	—	—2,6	=	=	
	Lufttemperatur			—	—	0	Prevost et Dumas	1823	
Emys europaea	16,25	—	17,8 16,4	Speiseröhre zwisch. Haut und Muskeln	10 Min.	1,55 0,15	Czermak =	1827 =	Nach 10 Min. dieselbe Wärme.
Em. eur.	16,25	—	17,5 17,6	Speiser. Herz	16 Sec.	1,25 1,35	=	=	In 16 Sec. 17,65.
Em. eur.	16,25	—	17 16,4	Herzk. Magen	20 Sec.	0,75 0,15	=	=	In 20 Sec. 16,2.
Em. eur.	22,5	—	18,8 19,0	Herz Magen	12 Sec.	—3,7 —3,5	=	=	In 12 Sec. dieselbe Wärme.
Em. eur.	22,7	33	23,75 26,4	Bauchh. Rachen		0,05 3,7	=	=	
Em. eur.	27 27,2-28,5 — 27,9-29,6 —	27,85 27,19 27,2 27,2 27,2	28,4 27,22 27,3 27,32 27,2	Cloake	1 Std.	0,55 0,03 0,1 0,12 0	Soetbeer	1896	Luft in verschied. Höhe gemessen.
Em. eur.	—	25,3	25,4	Cloake		0,1	Soetbeer	1896	Thiere seit zwei T. im Bassin geh.
Em. eur.	— 24,59 25,1 27,25 25,85 25,75	25,1 24,05 24,09 25,02 25,15 25,32	25,4 24,2 24,2 25 25,15 25,3	Cloake	6 Std. 55	0,3 0,15 0,11 —0,02 0 —0,02	Soetbeer	1896	
Chersine graeca	15,3	—	12,8 13,4 12,8	Herzgeg. Herz Lungen	4 Min.	—2,5 —1,9 —2,5	Czermak	1827	Nach 4 Min. 11,7.
Chersine graeca	22,7	—	18,75 18,1	Herz Lungen	3 =	—3,95 —4,6	Czermak	1827	Nach 3 Min. 17,5.
Chersine graeca	17,6	—	2,8 4,06	Bauchh. Rachen	2 =	—14,8 —3,54	Czermak	1827	Thier aus künstl. Kälte von —6,3 entn. Nach 2 Min. maass es 3,12°.

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Chersine graeca	22,5	—	3,75 2,75	Bauchh. U. d. Haut	4 Std.	−18,75 −19,75	Czermak	1827	Kstl. Kälte −3,12°. Nach 4 Min. 1,6°.
Chersine graecea	17,5	—	18,9	Das aus d. gr. Gefäss ström. Blut		1,4	Czermak	1827	
Testudo geometrica	16	—	16,9	—	—	0,9	Davy	1817	
	26,6	—	30,5	—	—	3,9	=	=	
Testudo geometrica	13 13,4 15,6 15,0 13,75 13,75	— — — — — —	13 13,4 13,75 13,75 13,75 13,75	— — — — — —	6 Std.	0 0 —0,85 —1,25 0 0	Berthold	1833	
Test. geom.	13,75	—	13,75	Magen	8 Std.	0	Berthold	1833	
Test. geom.	4,06	—	4,06	—	ca. 12 =	0	Berthold	1833	
Testudo polyphemus	27,8	—	26,7	Muskeln	—	−1,1	Jones	1856	
	27,8	—	26,9	Herz	—	−0,9	=	=	
	27,8	—	26,9	Leber	—	−0,9	=	=	
Chelonura serpentina	29,4	—	27,2	Muskeln	—	−2,2	Jones	1856	
	29,4	—	27,7	Herz	—	—1,7	=	=	
	29,4	—	27,7	Leber	—	−1,7	=	=	
Chelonia caretta	—	27,5	27,2	Herz	—	—0,3	Jones	1856	
	—	27,5	27,3	Leber	—	—0,3	=	=	
Emys tenapin	25,5	—	26,1	Muskeln	—	0,6	Jones	1856	
	25,5	—	26,2	Herz	—	0,7	=	=	
	25,5	—	26,2	Leber	—	0,7	=	=	
Emys serrata	23,3 23,3	— —	23,1 23,1	Herz Leber	— —	−0,2 −0,2	Jones	1856	
Em. serr.	24,4 —	— —	25 25	Herz Leber	— —	0,6 0,6	=	=	
Em. serr.	28,9 —	— —	24,2 24,2	Herz Leber	— —	—4,7 −4,7	=	=	
Em. serr.	27,2 — —	— — —	26,7 26,9 26,9	Muskeln Herz Leber	— — —	—0,5 −0,3 −0,3	=	=	
Emys reticulata	26,7	—	26,7	Herz	—	0	Jones	1856	
	—	—	26,7	Leber	—	0	=	=	
Emys trijuga	27 27,2-28,5 27,9-29,6 —	27,85 27,2 27,2 27,2	28,8 27,2 27,42 27,4	Cloake	1 Std.	0,95 0 0,22 0,2	Soetbeer	1896	Luft in verschiedener Höhe gemessen.
Em. trij.	— 24,59 25,1 27,25 25,85 25,75	25,1 24,05 24,09 25,2 25,15 25,32	25,1 24,35 25,1 25,2 25,15 25,3	Cloake	6 = 55′	0 0,3 1,01 0,18 0 —0,02	Soetbeer	1896	
Chrysemys olivacea	—	28,6	28,8	Cloake		0,2	Soetbeer	1896	

Thier	Medium Luft	Wasser	Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
Chrys.oliv.	—	25,3	24,52	Cloake		0,22	Soetbeer	1896	
Chrys.oliv.	28,5 —	— 27,3	27,2 27,4		1St. 25′	—1,3 0,1	"	"	
Chrys.oliv.	—	27,2	27,15			—0,05	"	"	
Hydraspis Wagleri	—	28,6	28,8	—	—	0,2	Soetbeer	1896	
Hydraspis Wagleri	—	25,3	25,59	—	—	0,29	"	"	
Calagar picta	—	28,6	28,4	—	—	—0,2	Soetbeer	1896	
Emyspicta	—	25,3	25,62	—	—	0,32	Soetbeer	1896	
Chrysemys dorbignyi	—	25,3	25,62	—	—	0,32	Soetbeer	1896	
Chelonia midas	29,1	29,95	30,6	—	—	0,65	Soetbeer	1896	87 1/2 kg.
Schlange	—	—	—	—	—	2	Martine	1740	
Schlange	27,5	—	31,4	Oesphagus	—	3,9	Davy	1817	
Schlange	28,1	—	29,2	Bauch	—	0,9	"	"	
Schlange	28,3	—	32,2	—	—	3,9	"	"	
Schlange	Lufttemperatur			—	—	0	Prevost et Dumas	1823	
Viper	14,4 —	— —	20 20	Magen Anus	— —	5,6 5,6	Hunter	1786	
Viper	—12,2		2,8	—	10 Min.	15	"	"	
Viper	—10,5		1,7	—	20 "	12,2	"	"	Kältemischung.
Viper	—6,6		—0,55	—	40 "	6,05	"	"	
	42,2	—	33,6	Magen Anus	7 "	—8,6	"	"	
Boa constrictor?	26,2 27,9	— —	26,2 27,9	— —	— —	0 0	Wilford	1819	Schlange in Afrika. 3 Fuss 4 Zoll lang.
	25,5	—	27,2	—	—	1,7			
	26	—	27,2	—	—	1,2			
	28,7	—	27,8	—	—	—0,9			
	25,5	—	26,7	—	—	1,2			
	25,1	—	25,1	—	—	0			
	26	—	25,5	—	—	—0,5			
	25	—	25,3	—	—	0,3			
	26	—	26,4	—	—	0,4			
	25,4	—	25,5	—	—	0,1			
	28,3	—	27,5	—	—	—0,8			
	26,2	—	26,4	—	—	0,2			
	25,7	—	25,8	—	—	0,1			
	28	—	27,5	—	—	—0,5			
	25,5	—	25,5	—	—	0			
	25,7	—	25,5	—	—	—0,2			
	26,2	—	26,1	—	—	—0,1			

Thier	Medium Luft	Medium Wasser	Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
Boa constrictor?	26,2	—	25,5	—	—	—0,7	Wilford	1819	
	25,7	—	25,8	—	—	0,1			
	26,7	—	26,7	—	—	0			
	24,4	—	25	—	—	0,6			
	24,4	—	24,8	—	—	0,4			
	25,5	—	25,5	—	—	0			
	26,7	—	26,1	—	—	—0,6			
	25,5	—	25,5	—	—	0			
	25	—	25,5	—	—	0,5			
	22,8	—	24,4	—	—	1,6			
	23,3	—	24,4	—	—	1,1			
	25	—	25,5	—	—	0,5			
	25	—	25,5	—	—	0,5			
	23,9	—	23,9	—	—	0			23 Herzschläge in der Minute.
	22,2	—	23,9	—	—	1,7			25 Herzschläge.
	24,4	—	25,5	—	—	1,1			24 "
	26,7	—	27,5	—	—	0,8			
	25,5	—	26,4	—	—	0,9			
	26,1	—	26,7	—	—	0,6			
	26,7	—	26,7	—	—	0			15 Herzschl. bald nachher 20.
	23,5	—	23,9	—	—	0,4			
Boa constrictor	25,6	—	28,1	Anus	—	2,5	Becquerel et Flourens	1844	
Natrix laevis			24,7	Zwischen Haut und Muskeln		5,7	Czermak	1827	Nach längerer Zeit erst ein Sinken zu beobachten.
Natr. laev.	19	—	27,0 27,65 25,3	Lungen Herz Speiser.	—	0,8 8,65 6,3	"	"	
Natr. laev.	20,1	—	22,2 24,1 25,3	Zwischen Haut und Muskeln Rachen Herz	—	2,1 4,0 5,2	"	"	Nach 10 Min. 22,8.
Natr. laev.	20,3	—	26,6 22,8	Herzgeg. Bauchh.	4 Min.	6,57 2,77	"	"	Nach 4 Min. 21,4.
Natr. laev.	18	—	21,7 16,6	Gegend d. gr. Gefässe Bauchh.	—	3,7 1,4	"	"	
Natr. laev.	24,1	—	25,3 24,3	Herz Rachen	—	1,2 0,2	"	"	Nach 6 Min. 17,5.
Natr. laev.	16,8	—	18,9 19,3	Voll. Mag. Herz	6 Min.	2,1 2,5	"	"	
Boa constr.	25	—	25—26	Cloake	—	0—1	Duméril	1852	Meistens Uebereinstimmung.
	30	—	30—31	Anus	—	0—1	"	"	
Boa constr.	—	—	—	—	—	0,25 —1,0	"	"	In d. Häutungsper. z. Zeit d. Abscheid. von Serum.

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Boa constr.	—	—	—	—	—	2-4,0	Duméril	1852	30 Beobachtungen nach dem Fressen.
Natrix torquata	16,8	—	20,6 18,1 19	Herz Bauchh. Rachen	4 Min.	3,8 1,3 2,2	Czermak =	1827 =	Nach 4 Min. 17,65.
Natr. tor.	17,65	—	19,1 19,5 17,9	Speiser. Herz Bauchh.	5 =	1,45 1,85 0,25	=	=	Nach 5 Min. Temperatur d. Med.
Natr. tor.	25,15	—	23,9 23,4	Herz Bauchh.		—1,25 —1,75	=	=	
Natr. tor.	21,18	—	21,5 22,5 22,65	Rachen Herz Voller Magen	3 =	0,32 1,32 1,47	=	=	Nach 3 Min. 21,6.
Natter	19,25	—	—	Muskeln v. Anfang d. Schwanzes	—	0,75	Becquerel et Flourens	1844	
	19,25	—	—	Bauchh.	—	1	=	=	
	19,25	—	—	Herzgeg.	—	1,25	=	=	
Natter	23,75 23,75	— —	— —	Im Inneren (intérieur) Anus	— —	1,35 2	=	=	Letzte Beobachtung mit Thermometer. B. schiebt d. Differenz mit den Nadelvers. auf d. leitende Hand.
Aesculapschlange	17,50	—	20,60	Anus	—	3,10	Becquerel et Flourens	1844	
Python sebae	25 30	— —	25—26 30—31	Cloake =	— —	0 bis 1 0 bis 1	Duméril =	1852 =	Meist. Uebereinst. Sonst +0,2—1.
Pyth. sebae	—	—	—	—	—	0,25 —1	=	=	In d. Häutungsper. z. Zeit d. Abscheid. von Serum.
Pyth. sebae	—	—	—	—	—	2-4,0	=	=	30 Beobachtungen nach dem Fressen.
Python bivittatus	25 30	— —	25—26 30—31	Cloake =	— —	0—1 0—1	Duméril =	1852 =	Meist. Uebereinst. Sonst +0,2—1.
Python bivittatus	—	—	—	—	—	2-4,0	=	=	30 Beobachtungen nach dem Fressen.
Python bivittatus	—	—	—	—	—	0,25 —1	=	=	In d. Häutungsper. z. Zeit d. Abscheid. von Serum.
Python spilotes	28 28,5-30,1	— 24,3	31,5 24,61	— —	6 Std.	3,5 0,31	Soetbeer	1896	Luft in verschied. Höhe gemessen.
Python spilotes	— —	25,15 25,75	25,3 25,875	— —		0,15 0,125	=	=	
Halsbandschlange	18 41 in 3/4 Std.	— —	18 38	— —	3/4 Std.	0 —3	Duméril	1852	Luft erhitzt.
Halsbandschlange	27 45	— —	27 39,2	— —	50 Min.	0 —5,8	=	=	Luft erhitzt.

Thier	Medium		Temperat. d. Thieres	Ort der Messung	Dauer der Beobacht.	Differenz	Beobachter	Jahr	Bemerkung
	Luft	Wasser							
Halsband-schlange	45 47	— —	41 40,2	— —		−4 −6,8	Duméril	1852	Thiere am Ende d. Versuches todt.
Heterodon platichinosus	23,1	—	22,8	Herz	—	−0,3	Jones	1856	
Heterodon niger	26,9	—	23,3 24,4	Schwanz Herz	—	−3,6 −2,5	Jones	1856	
Psammophis flagelliformis	22,2	—	23,1 23,3	Schwanz Herz	—	0,9 1,1	Jones	1856	
Homalochilus striatus (Fischer)	28,0	29,5	28,73	Anus	—	−0,77	Soetbeer	1896	

Litteratur.

1. Oligaerus Jacobaeus, De ranis et lacertis observationes. p. 29. 57. 106. Hafniae 1686.
2. Martine, Essays medical and philosophical. p. 332. London 1740.
3. Braun, Nov. commentar. Acad. Imp. Sc. Petrop. T. XIII. p. 427. Petersburg 1769.
4. Hunter, Philisophical transactions. 1775. p. 453.
   Ibidem. 1787. p. 25.
5. — Observations on certain parts of animal oeconomy. p. 105. London 1786.
6. Crawford, Versuche und Beobachtungen über die Wärme der Thiere. Leipzig 1789. p. 289.
7. F. Delaroche, Ueber den Grund der Erscheinung, dass der thierische Körper der Hitze ausgesetzt, Kälte erzeugt. (1809). Jour. de physique T. LXXI. p. 289—302.
8. — Gehlens Journal für die Chemie T 7. Intelligenzblatt p. 152.
9. Prévost et Dumas, Examen du sang et de son action dans les divers phénomènes de la vie. Annales de chimie et de physique. T. XXII. p. 64. Paris 1823.
10. Czermak, Zeitschrift für Physik von Baumgärtner und Ettinghausen. Bd. III. p. 385. 1821.
11. Tiedemann, Physiologie des Menschen. Bd. I. p. 460. Darmstadt 1830.
12. Treviranus, Die Erscheinungen und Gesetze des organischen Lebens. Bremen 1831. Bd. I. p. 415 ff.
13. Berthold, Neue Versuche über die Temperatur der kaltblütigen Thiere. Göttingen 1835.
14. Dutrochet, An. d. chim. et de phys. 1840.
15. Latour, Robert, Expériences servant à démontrer qu'il ne se développe pas d' inflammation chez les animaux à sang froid. 1843. p. 7—8.
16. Becquerel, Traité de physique T. II. p. 65 ff.
17. Duméril, Recherches sur la température des Reptiles. Annales des sciences nat. zool. III. sér. T. XVIII. p. 1—21. 1852.
18. Schulz, Hugo, Pflüger's Archiv Bd. XIV.
19. Feil, Diss. Jena 1895.
20. Lassar, Ueber das Fieber der Kaltblüter. Pflüger's Archiv. Bd. X. 1875. S. 633—638.
21. Rudolphi, Grundriss der Physiologie. Bd. I. p. 173. Berlin. 1821.
22. Murray, Experimental researches p. 86. Glasgow 1826.

23. Jones, Investigations, chemical and physiological relative to certain American vertebrata. p. 70. Smithsonian contributions to knowledge.
24. J. Davy, Annales de chimie et physique T. XXXIII. p. 193. 1826.
25. Wilford, The Journal of science and the arts. Edited at the Royal institution of Great Britain. Vol. VI. p. 115. London 1819.
26. Gavarret, De la chaleur produite par les êtres vivants. p. 123.
27. Walbaum, Chelonographia od. Beschreibung einiger Schildkröten. 1782. S. 26.
28. Douglas, Essai sur la génération de la chaleur dans les animaux. p. 109. Paris 1760.
29. Amschel, Thanatologie. S. 21. Göttingen 1795.
30. Schneider, Joh. Gottlob, Allgemeine Naturgeschichte der Schildkröten. Leipzig 1783.
31. Hueter, Lehrbuch der Chirurgie.
32. Fürbringer, Untersuchungen zur Morphologie und Systematik der Vögel. Bd. I. p. 1630. Amsterdam 1888.
33. Owen, Comparative Anat. and Physiologie of Vertebrates. London 1866—1868.
34. Edwards, Leçons sur la physiologie et l' anatomie comparée de l' homme et des animaux.
35. Pfeiffer, Naturgeschichte deutscher Land- und Süsswasser-Mollusken. Abth. II. p. 22 Weimar 1825.
36. Lacépède, Oeuvres comprenant l' histoire naturelle des quadrupèdes ovipares, des serpents, des poissons et des cétacés etc. Bruxelles 1833—1835.
37. Hertwig, Ueber die Wärmequellen und Wärme u. s. w. lebender Körper. p. 14. Rostock 1870.
38. Boy de St. Vincent, Traité élémentaire d' erpétologie ou d' histoire naturelle des reptiles. Paris 1842.
39. A. M. C. Duméril et G. Bibron, Erpétologie générale ou histoire naturelle des reptiles. T. I. p. 4—5. Paris 1834—1854.
40. Hughes, History of Barbados. p. 308.
41. Stubbes, Philosophical transactions. No. 27.
42. Duvernoy, G. Cuvier, Le règne animal distribué d'après son organisation etc. etc. Les reptiles avec un atlas par M. Duvernoy.
43. Tschudi, Monographie der schweizerischen Echsen. Neufchatel 1837. S. 6. 12—13, 14.
44. Oken, Lehrbuch der Naturgeschichte. p. 181—184. Jena 1815.
45. Huxley, Handbuch der Anatomie der Wirbelthiere. Uebersetzt von F. Ratzel. p. 167. Breslau 1873.
46. F. H. Troschel und Joh. Fr. Rathke, Handbuch der Zoologie. S. 170 ff. 7. Aufl. Berlin 1871.
47. Kennel, J., Lehrbuch der Zoologie. p. 19. Stuttgart 1893.
48. Boas, Lehrbuch der Zoologie. p. 33. Jena 1894.
49. Reignault et Reiset, An de chim. et de phys. T. XXVI. p. 3.
50. Edwards. A. d. chim. et de phys. T. VIII. Paris 1818. p. 30.
51. Burdach, Physiologie. Leipzig 1840.
52. Duméril, Sur le développement de la chaleur dans les oeufs des serpents et sur l' influence attribué à l'incubation de la mère. Comptes rendus de l'académie des sciences 1842. T. XIV. p. 193.
53. Forbes, Observations on the incubation of the indian python (Python molurus) with special regard to the alleged increase of temperature during that process. Forbes Memorial 1881. p. 285 ff.
54. Valenciennes, Compt. Rend. de l' Acad. des Sc. T. XIII. p. 129.
55. Sclater, Proceedings of the zoological society. 1862. p. 365.

V.

Aus dem Institute für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Ueber die Erscheinungen bei Wiederbelebung der durch Erstickung oder Chloroformzufuhr vernichteten Athmung.

Von

stud. med. **M. Pick** und **Ph. Knoll.**

(Mit Tafel I—III.)

I. Thatsächliches. Von M. Pick.

Mit den Erscheinungen, welche während der Erstickung auftreten, haben sich schon sehr viele Beobachter befasst, und es liegen über die Art und Weise, in welcher dieselbe verläuft, zahlreiche Mittheilungen vor. Auch die bei der Vernichtung der Athmung durch Chloroform auftretenden Erscheinungen sind oft beobachtet und beschrieben worden. Dagegen haben die Erscheinungen bei der Wiederbelebung nach der Erstickung oder Vernichtung der Athmung durch Chloroform bis jetzt eine eingehendere Würdigung nicht erfahren. Ich konnte in dieser Beziehung nur eine Angabe von Richet (1. S. 664) finden, der ausführt: „Wenn vor der Erstickung die Frequenz der Athembewegungen, ich nehme an, 30 in der Minute ist, beträgt sie nach der Erstickung, wenn die spontane Athmung wiedergekehrt ist, in der Minute nicht mehr als 8; die Athemzüge werden alsdann immer frequenter und frequenter, bis sie die Zahl vor der Erstickung wieder erreichen. Es wird aber nicht früher, als zu Ende von 25 Minuten oder einer halben Stunde diese frühere Frequenz wieder erlangt. Der Verlauf ist ein derartiger, als wenn die nervösen Athmungscentren tief vergiftet gewesen wären, und zwar in einer dauerhaften Weise. Der Verlauf ist ein solcher, wie wenn das sauerstoffhaltige Blut, nach Wiederkehr der Circulation und Athmung, ohnmächtig gewesen wäre, die Effecte der Intoxication unmittelbar zum Verschwinden zu bringen.“

Und doch scheint mir gerade das Studium der Erscheinungen bei Wiederbelebung sowohl praktisch von Bedeutung, als auch theoretisch nicht uninteressant zu sein. Vom praktischen Standpunkte aus würden sich vor Allem zwei Fragen in den Vordergrund drängen, wichtig genug, um sich mit denselben zu beschäftigen, nämlich, wie lange noch nach dem Erlöschen der spontanen Athmung die Hoffnung vorhanden ist, die Athmung wieder zu erwecken, und wann mit der künstlichen Athmung aufgehört werden kann, wenn das Leben schon wiederkehrt. Theoretisch wäre es nicht unwichtig, zu wissen, ob nach dem Auftreten des ersten Athemzuges die Athmung gleich normal ist, oder ob sie Abweichungen erkennen lässt, und wenn solche vorhanden sind, ob sie in den Fällen, wo die Athmung durch Erstickung vernichtet wurde, ebenso beschaffen sind, wie in den Fällen, wo dieses durch Chloroform geschah.

Von diesen Gesichtspunkten aus unternahm ich eine Versuchsreihe an 24 Kaninchen, von denen 20 für die Wiederbelebungsversuche nach der Erstickung, 4 für die Wiederbelebungsversuche nach der Vernichtung der Athmung durch Chloroform benutzt wurden. An zwei der ersteren (20) Thiere wurden nebenbei noch Versuche mit Chloroform gemacht.

Die meisten Versuche sind an Thieren mit erhaltenen Halsnerven, einige auch nach Durchschneidung des einen oder der beiden Halsvagi oder der Nervi depressores gemacht worden.

Um die Reizbarkeit des Athmungscentrums während der Athempausen, sowohl bei der Erstickung, als nach der Wiederbelebung zu prüfen, wurde tactile Reizung der Bauchhaut und elektrische Reizung des centralen Vagusstumpfes angewendet.

Die Versuchsanordnung bei den verschiedenen Experimenten war folgende:

In 21 Erstickungsversuchen und 22 Versuchen mit Vernichtung der Athmung durch Chloroform befand sich das Thier in einem luftdicht schliessenden Kasten und athmete mittels einer Trachealcanüle aus der Atmosphäre. Die durch die Athembewegungen bedingten Volumschwankungen der Thiere wurden dabei in derselben Weise verzeichnet, wie dies Knoll (2) seinerzeit angegeben hat. Behufs Erstickung wurde die Trachealcanüle mit einer leeren thierischen Blase verbunden. Die Chloroformzufuhr erfolgte durch Verbindung eines mit zwei rechtwinkelig gebogenen Röhren versehenen, zum Theil mit Chloroform gefüllten Gefässes mit der Trachealcanüle, so dass das Thier in diesem Falle Luft einathmete, die durch das mit Chloroform gefüllte Gefäss streichen musste und dabei

mit Chloroformdämpfen geschwängert wurde. In 22 anderen Erstickungsversuchen wurde ausser der Athmung der Blutdruck in einer Arteria carotis verzeichnet, und zwar in drei Fällen mittels des Quecksilbermanometers, in den übrigen Versuchen mittels Hürthle's Kautschukmanometer. In allen diesen Fällen befand sich das Thier nicht in dem luftdicht schliessenden Kasten, und es wurde, während dasselbe aus der thierischen Blase athmete, die Athmung dadurch verzeichnet, dass ein Seitenrohr, welches von dem die Communication zwischen der Trachealcanüle und der thierischen Blase herstellenden Rohre abging, mit einem Marey'schen Tambour verbunden wurde. Nach dem Wiedereintreten der spontanen Athmung wurde die Trachealcanüle in diesen Fällen mit einem luftdicht schliessenden Kasten verbunden, der mit einer Marey'schen Schreibtrommel communicirte (3. S. 283), und hierdurch die Verzeichnung der Athembewegungen bewerkstelligt.

Die zur Wiederbelebung der Thiere dienende künstliche Athmung, welche mittels eines Hering'schen Respirationsapparates in einer der ursprünglichen, natürlichen Athmung sich annähernden Weise ausgeführt wurde, ist in den Fällen, wo die respiratorischen Volumsschwankungen des Thieres verzeichnet wurden, mit demselben graphischen Apparat, der zur Verzeichnung der natürlichen Athmung diente, wiedergegeben worden. In den anderen Fällen wurde die künstliche Athmung von einem Seitenrohr der Canüle aus, durch welche die künstliche In- und Exspiration erfolgte mittels einer Marey'schen Trommel verzeichnet.

Der Zeitpunkt des Wiederauftretens der spontanen Athmung bei der Wiederbelebung nach der Erstickung konnte, indem er sich durch das Heben und Senken der Fusspunkte, der die künstliche Athmung wiedergebenden Curven anzeigte, leicht an den Curven festgestellt werden (Taf. I, Fig. 3 bei *). Es konnte dies übrigens auch an den Mitbewegungen der Nasenflügel, die schon die ersten Athembewegungen constant begleiteten, erkannt werden.

Die Verzeichnung geschah auf dem berussten Papier des Hering'schen Kymographion. **Die Erscheinungen am Athmungsapparat während der Erstickung** boten nichts Neues. Nur das eine möchte ich hervorheben, dass der Uebergang von den tetanischen Exspirationen zur präterminalen Athempause in der Regel in der Art und Weise erfolgte, dass während einer sehr langen tetanischen Exspiration, die Exspirationsmusculatur allmählich erschlaffte, und der Thorax in passive Exspirationsstellung überging (Taf. I, Fig. 1 bei *).

Gegen centripetale elektrische Reize hat sich das Athmungscentrum in den verschiedenen Zeitpunkten der Erstickung als verschieden erregbar erwiesen. Es wurde nämlich je näher der präterminalen Athempause die Wirkung der centripetalen Vagusreizung immer schwächer und schwächer. Die Wirkung bestand in einem Flacher- und Rascherwerden der Athmung. Dass die centripetale elektrische Erregung des Halsvagus den dyspnoischen Charakter der Athembewegungen, namentlich die Flankenathmung zu beseitigen vermag, hat Knoll bereits eingehend dargelegt (4. S. 53). Ich habe dazu nur zu bemerken, dass mir dies während der besonders intensiven tetanischen Exspirationen die der präterminalen Athempause unmittelbar vorhergehen, nicht mehr gelungen ist.

Hinsichtlich der **Erstickungserscheinungen am Kreislauf** habe ich zu bemerken, das bei erhaltenen Vagis der Herzschlag während der präterminalen Athempause oder unmittelbar vorher oder nachher am seltensten wurde, dass zu dieser Zeit regelmässig längerer, bis zu 12 Secunden währender Herzstillstand eintrat, wobei der Blutdruck eine gewaltige Senkung erfuhr (Taf. II, Fig. 1, bei *). Es steht dies in Uebereinstimmung mit der von Langendorff auf Grund der Erscheinungen an überhitzten Kaltblüterherzen ausgesprochenen Vermuthung, dass das Herz bei der acuten Erstickung auch eine Art von präterminale Bewegungspause erkennen lässt (5, S. 417). Während der terminalen Athmungen erfolgte eine allmähliche Vermehrung der Frequenz unter Ansteigen des Blutdruckes, worauf später, bald noch während der terminalen Athmungen, bald erst nach dem letzten Athemzuge die Pulse kleiner wurden, und der Blutdruck wieder absank (Taf. II, Fig. 1 a).

Nach Durchschneidung des einen Vagus waren die Erscheinungen am Herzen während der Erstickung nahezu dieselben; es kam nur zu einer geringeren Vaguswirkung, indem an Stelle langdauernden Herzstillstandes der Herzschlag nur beträchtlich verlangsamt war (Taf. III, Fig. 2).

Es scheint mir noch erwähnenswerth zu sein, dass sich bei einzelnen Thieren, aber auch an diesen nicht bei allen mit denselben vorgenommenen Erstickungsversuchen, plötzlich vor dem Eintritt der stärksten Vaguswirkung, eine bedeutende Beschleunigung des Herzschlages einstellte, bei welcher aber die Frequenz vor dem Erstickungsversuche doch nie erreicht wurde (Taf. III, Fig. 2, bei *). Ich konnte dies in vier Versuchen beobachten.

Der Ablauf der Erscheinungen bei Vernichtung der Athemthätigkeit durch Chloroformzufuhr (Taf. III, Fig. 3) entsprach

ganz der von Knoll (6, S. 20, 21 des SA.) gegebenen Darstellung, so dass eine weitere Bemerkung in dieser Richtung nicht erübrigt.

An den 20 Thieren, an welchen die **Erstickung und Wiederbelebung** herbeigeführt wurde, wurden 43 derartige Versuche durchgeführt, und zwar 7 nach Durchschneidung beider Vagi, 5 nach Durchschneidung eines Vagus und 5 nach Durchschneidung der Depressoren. Bei den übrigen Versuchen blieben die Halsnerven intact. In 35 dieser Versuche hat sich das Thier bei Einleitung der künstlichen Ventilation vollständig erholt. In 6 Fällen trat zwar wieder spontane Athmung ein, dieselbe kehrte jedoch nicht wieder zum normalen Typus zurück und erwies sich als ungenügend, das Leben zu erhalten. In einem Fall, in welchem beide Vagi durchschnitten wurden, konnte durch die künstliche Lüftung die spontane Athmung überhaupt nicht herbeigeführt werden. Wenn die zur Wiederbelebung herangezogene künstliche Athmung bei den ersten Erscheinungen der Wiederkehr der spontanen Athmung unterbrochen wurde, so stellte sich regelmässig ein bestimmter, abnormer Typus der spontanen Athmung ein, was am reinsten in den Fällen zu Tage trat, wo das Thier innerhalb des zur Verzeichnung der durch die Athmung bedingten Volumsschwankungen benutzten, luftdicht schliessenden Kastens vor äusseren Reizen möglichst geschützt war. Auch in den übrigen Fällen war der Athemtypus derselbe, doch traten manchmal durch sensible Reize bedingte temporäre Abweichungen ein, so beispielsweise bei Zerrung an der Trachealcanüle bei Verbindung derselben mit dem zur Verzeichnung der Athmung benutzten, luftdicht geschlossenen Gefässe (Taf. II, Fig. 1 b, bei *). Ich will bei der folgenden Beschreibung nur jene Versuche berücksichtigen, welche frei waren von solchen Abweichungen.

Charakteristisch war für den **Athmungstypus bei Wiederbelebung nach Erstickung** insbesondere, dass die einzelnen Athembewegungen zunächst immer durch längere Pausen von einander getrennt waren. Die Athmung selbst war vertieft, rein inspiratorisch und von kräftiger Erweiterung der Nasenflügel begleitet. Diese Pausen erfuhren nach wechselnder Zeit eine allmählich zunehmende Verkürzung; dann war zunächst an Stelle der Pausen zwischen den Athembewegungen ein flacher Athemzug wahrnehmbar; später traten zwei oder mehrere solche flacheren Athemzüge zwischen den vertieften Respirationen zu Tage. Diese flacheren, zuweilen ganz abortiven Athemzüge wurden allmählich kräftiger, bis zuletzt kein Unterschied mehr in der Tiefe der einzelnen Athemzüge wahrnehmbar war, und die Athmung gleichmässig, zunächst aber noch etwas seltener

als vor dem Erstickungsversuch sich vollzog, nach und nach aber zur ursprünglichen Frequenz zurückkehrte (Taf. I, Fig. 2, 2a, 2b; Fig. 3, 3a).

Ich muss hervorheben, dass nach Durchschneidung des einen Vagus keinerlei Abweichung von diesem Typus erkennbar war, und nach Durchschneidung beider Vagi die Thiere immer sehr ausgeprägte Athmungspausen bei Wiederkehr der spontanen Athmung erkennen liessen, jedoch in den drei Fällen, in welchen es bei denselben zur Wiederkehr der nach Durchschneidung beider Vagi vor der Erstickung bestandenen Art der Athmung kam, das Auftreten abortiver Athemzüge vermisst wurde, und der Uebergang zur Athmung vor der Erstickung lediglich durch Verkürzung der Pausen und rascheren Ablauf der einzelnen Athemzüge erfolgte.

In vier Fällen kam es nach der Durchschneidung beider Vagi überhaupt nicht mehr zur Rückkehr des Athmungstypus vor der Erstickung, und die Thiere gingen zu Grunde.

Die Kreislaufserscheinungen in den Versuchen mit Wiederbelebung nach der Erstickung waren in den Fällen, wo die Halsnerven intact waren, folgende: Nach Einleitung der künstlichen Athmung wurde der Puls grösser und frequenter, und der Blutdruck stieg zunächst erheblich an, wobei zuweilen Unregelmässigkeiten der Pulse auf der Höhe der Blutdrucksteigerung auftraten; dann trat noch während der Fortdauer der künstlichen Lüftung Seltenerwerden des Pulses und Senkung des Blutdruckes ein, was jedoch nur kurz anhielt (im Maximum 18 Sec.); hierauf nahmen Frequenz und Blutdruck wieder zu und erhoben sich allmählich wieder zur Höhe vor der Erstickung (Taf. II., Fig. 1b, Taf. III, Fig. 1). In der Hälfte der Fälle trat die zweite Erhebung des Blutdruckes und Beschleunigung des Pulses zur Zeit auf, wo Athempausen, und zwar zuweilen sehr lange solche Pausen (Taf. III, Fig. 1) bestanden, und die spontane Athmung wohl als eine der Norm gegenüber ungenügende angesehen werden musste. In der anderen Hälfte der Fälle erfolgte das Anwachsen der Pulsfrequenz und des Blutdruckes noch während der künstlichen Lüftung, und es trat eine Aenderung in dieser Richtung beim Aussetzen derselben und Eintritt der Pausenathmung nicht auf.

Waren die beiden Halsvagi durchschnitten, so konnte wohl zuweilen nach dem ersten Ansteigen des Blutdruckes auch eine leichte vorübergehende Senkung des Blutdruckes wahrgenommen werden, die sich später allmählich wieder ausglich, allein es war dabei kein

Seltenerwerden des Herzschlages zu beobachten, wohl aber eine leichte Verminderung der Pulsgrösse.

War nur ein Halsvagus durchschnitten, so liefen die Erscheinungen in einem Theil der Fälle wie bei intacten Halsnerven, in dem anderen Theil aber wie nach Durchschneidung beider Halsvagi ab, was wohl im Zusammenhange steht mit der bekannten sehr ungleichen Vertheilung der Hemmungsfasern des Herzens auf beide Vagi.

Da es nicht ausgeschlossen erschien, dass die bei intacten Halsvagis noch während der künstlichen Lüftung auftretende Verminderung der Schlagzahl des Herzens und Senkung des Blutdruckes auf dem Wege der Depressores reflectorisch ausgelöst werde, so nahm ich in 5 Versuchen an 4 Thieren die Wiederbelebung nach der Erstickung nach vorheriger Durchschneidung beider Nervi depressores vor. Es stellte sich dabei aber heraus, dass jene Erscheinung nicht an die Integrität der Depressores gebunden ist, da sie auch in diesen Versuchen deutlich zu Tage trat.

Wie ich früher schon erwähnt, gelang es in sechs Versuchen, in denen mit Ausnahme zweier Fälle die Halsvagi nicht intact waren, nicht, durch die künstliche Lüftung nach der Erstickung die Wiederkehr der Athmung, wie sie vor der Erstickung stattfand, herbeizuführen. Es kam in diesen Fällen, zum Theil nach anfänglicher Verlängerung der Pausen, wohl zu einem Kürzerwerden der Pausen, die Athmungen wurden aber zugleich immer flacher und flacher und erloschen allmählich gänzlich. In drei dieser Fälle wurden die Kreislaufserscheinungen gleichzeitig beobachtet. Zweimal erwies sich dabei der Herzschlag nicht erheblich geschädigt, in einem dritten Fall ist er allerdings minim und unregelmässig geworden. Doch gelang es, durch Bauchmassage und Senken des Vorderkörpers des Versuchsthieres den Puls wieder zu heben, was sich zunächst in dem Auftreten einzelner kräftigerer Pulse kundgab, dem bald hierauf ein allmähliches Grösser- und Regelmässigwerden der Pulse folgte, das zu einer ansehnlichen Erhebung des vorher stark abgesunkenen Blutdruckes führte. Die Athmung aber kehrte, nachdem in diesem Stadium die künstliche Lüftung unterbrochen wurde, nicht wieder zur Norm zurück, sondern erlosch allmählich unter Abnahme der Pausen und Flacherwerden der Athmungen. Dabei wurde der Puls Anfangs grösser, dann seltener und kleiner, und der Blutdruck sank.

In einer Reihe von Fällen wurde, wie ich früher schon angegeben, die Erregbarkeit des Athmungscentrums während der die spontane Athmung nach der Wiederbelebung trennenden Pausen durch tactile Reizung der Bauchhaut und die centripetale Vagus-

reizung geprüft. Die tactile Reizung erwies sich im Allgemeinen als weniger wirksam, führte jedoch in einzelnen Fällen auch zu einer Unterbrechung der Pause und dem vorzeitigen Eintreten einer Einathmung. Viel häufiger (in ca. 70 Proc. der Fälle) gelang dies durch Anwendung einer ganz kurz dauernden tetanisirenden Inductionsreizung des centralen Halsvagusstumpfes (Taf. III, Fig. 1, bei *), und zwar unter Umständen selbst gleich nach Beginn, am leichtesten aber im weiteren Verlauf der Pause.

Die **Wiederbelebung der Thiere, bei denen die Athmung durch Chloroformzufuhr vernichtet wurde,** erfolgte in 18 Fällen. In drei Versuchen, theils bei durchschnittenen, theils bei undurchschnittenen Halsvagis gelang es nicht, die spontane Athmung wieder wachzurufen.

Da es sich herausstellte, dass im Gegensatz zu den ersten spontanen Athemzügen bei Wiederbelebung nach Erstickung, die sehr tief sind, die ersten spontanen Athemzüge nach der Vernichtung der Athmung durch Chloroform sehr flach sind, wurde die künstliche Lüftung im letzteren Falle sehr häufig unterbrochen, um nicht die Verzeichnung der ersten spontanen Athemzüge zu versäumen.

Unter diesen Umständen konnte nun, meistens nach einer längeren oder kürzeren Athempause, eine ganz allmähliche Vertiefung der ursprünglich sehr flachen Athmungen beobachtet werden. Die Erscheinungen waren also dieselben, wie sie bei sonst normalen Thieren (als Vagusapnoe) nach dem Aussetzen einer anhaltenden, ausgiebigen künstlichen Lüftung zu beobachten sind (Taf. III, Fig. 4, 5, 6). Ein Unterschied bestand hier nur darin, dass auch bei den Thieren, bei denen beide Halsvagi durchschnitten waren, nach dem Aussetzen der künstlichen Lüftung meistens eine längere Pause auftrat (Taf. III, Fig. 6), während unter diesen Umständen (Blutapnoe) sonst die Athmung in der Regel sofort nach dem Aussetzen der künstlichen Lüftung, ganz flach wieder anhebt. Der Unterschied ist jedoch nicht befremdend, wenn man bedenkt, dass das Chloroform die Erregbarkeit des Athmungscentrums vermindert, und dass man auch bei Thieren mit durchschnittenen Halsvagis, bei denen eine Athempause nach dem Aussetzen der künstlichen Lüftung nicht zu beobachten war, eine solche durch Herabsetzung der Erregbarkeit des Athmungscentrums durch Morphium oder Chloralhydrat sofort zum Vorschein bringen und damit hinsichtlich der Athembewegungen eine vollständige Analogie der Erscheinungen der Blutapnoe mit jenen der Vagusapnoe herbeiführen kann.

II. Besprechung der Thatsachen.

Von Ph. Knoll.

Aus den vorhergehenden Mittheilungen erhellt, dass bei spontan athmenden Kaninchen im Verlauf der Erstickung ein längerer, bis 12 Secunden währender Herzstillstand eintritt, was bei curarisirten Kaninchen nicht der Fall ist, hinsichtlich welcher Konow und Steenbeck ausdrücklich hervorheben, dass unter diesen Umständen kein vollständiges Aussetzen des Pulses zu beobachten ist, sondern nur eine Abnahme bis auf 3 in 10 Secunden (7. S. 431). Es spricht dies dafür, dass selbst bei vorsichtiger Curarisirung die Erregbarkeit der Hemmungsfasern des Herzens eine Herabsetzung erleidet, die bei Versuchen am Vagus an curarisirten Thieren in Rechnung gezogen werden muss.

Dass der Herzstillstand gleichzeitig oder nahezu gleichzeitig mit der präterminalen Athempause auftritt, beruht keineswegs auf einer prästabilirten Harmonie zwischen Herz- und Athembewegung, sondern auf dem Umstande, dass zu jener Zeit infolge der langanhaltenden tetanischen Exspirationen und der darauf folgenden Athempausen der Gasgehalt des Blutes sich rapid verschlechtert, wie die Beobachtung der Färbung des Carotisblutes erweist.

Die scheinbar paradoxe Erscheinung, dass sich zwischen die Periode anfänglicher mässiger Hemmung und den Stillstand des Herzschlages öfter ein Stadium der Beschleunigung desselben einschiebt, erklärt sich wohl zur Genüge aus den gleichzeitig stattfindenden tetanischen Exspirationen, die den intrathoracalen Druck sehr erhöhen und damit, ähnlich wie beim Valsalvi'schen Versuche durch Compression des Herzens, bezw. Reizung der sensiblen Herznerven eine Verminderung des Vagustonus bedingen können (8), die bei Kaninchen nur bei vorher erhöhtem Vagustonus zu scharfer Ausprägung gelangt, was mit dem in der Norm bei diesen Thieren sehr geringen Grade dieses Tonus zusammenhängt. Von dem Grade der Exspirationstetanie einerseits und der Erregbarkeit der sensiblen Herznerven andererseits dürfte es abhängen, ob diese bei curarisirten Thieren nie zu beobachtende, die Zeichen der dyspnoischen Vaguserregung vorübergehend verwischende Periode der Beschleunigung und Abschwächung der Pulse bei sinkendem Blutdrucke eintritt oder nicht. Mit den Wirkungen der von Dastre und Morat bei curarisirten Hunden ermittelten (9) und von Konow und Steenbeck als selteneres Vorkommniss auch bei curarisirten Kaninchen (7. S. 420

und 434) beobachteten dyspnoischen Acceleratorenreizung ist dieselbe schon darum nicht zu verwechseln, weil diese erst bei Lähmung des Hemmungscentrums in der Medulla oblongata zu Tage tritt und mit Blutdrucksteigerung einhergeht. Bei den nicht curarisirten Kaninchen, an denen die vorliegend mitgetheilte Versuchsreihe durchgeführt wurde, bei denen die Lähmung des Hemmungscentrums in der Medulla oblongata erst während der terminalen Athmungen eintrat, war während der Erstickung nie eine Acceleratorenwirkung zu constatiren.

Eine scheinbar paradoxe Erscheinung ist ferner das Seltenerwerden des Pulses während der künstlichen Lüftung nach der Erstickung. Dieselbe tritt öfter noch während des mit der künstlichen Lüftung anhebenden Steigens des Blutdruckes ein, an dem, wie die gleichzeitige erhebliche Zunahme der Pulsgrösse anzeigt, neben der Erholung der Vasoconstrictoren das Anwachsen der Herzthätigkeit betheiligt ist. Am ausgeprägtesten ist dies Seltenerwerden des Pulses aber regelmässig auf der Höhe dieser Blutdrucksteigerung und führt dann auch zu einer mit der späteren Zunahme der Pulszahl vorübergehenden Erniedrigung des Blutdruckes. Sie beruht auf einer Erregung von Vagusfasern, und scheinbar paradox ist dabei nicht blos, dass sie erst einige Zeit nach Aufnahme der künstlichen Lüftung auftritt, sondern auch, dass sie während der spontanen Athmung zu einer Zeit wieder abklingt, wo diese zu einer normalen Arterialisirung des Blutes noch unzureichend erscheint.

Erstere scheinbare Paradoxie dürfte wohl darin eine genügende Erklärung finden, dass die künstliche Lüftung neben der Verbesserung der Blutbeschaffenheit und der Circulationsverhältnisse auch die Wiederherstellung der Erregbarkeit des erstickten Hemmungscentrums in der Medulla oblongata bewirkt, deren Eintritt vor gänzlicher Beseitigung des dyspnoischen Blutreizes zu einer Hemmung des Herzschlages führen wird, während das Abklingen dieser Reizerscheinung zu einer Zeit, wo infolge der ungenügenden spontanen Athmung der dyspnoische Blutreiz wieder zunehmen muss, mit dem Abklingen der dyspnoischen Hemmung des Herzschlages während der terminalen Athmungen in Parallele zu bringen und als Zeichen einer rascheren Erschöpfbarkeit des eben erst wieder erregbar gewordenen Nervencentrums aufzufassen sein dürfte.

Von den bei Erstickung und Wiederbelebung am Athmungsapparat auftretenden Erscheinungen sei zunächst hervorgehoben, dass analog, wie dies S. Mayer bei Hemmung und Wiederherstellung des Blutstromes im Kopfe beobachtete (10. S. 133), eine sichtbar

active Exspiration [1]) nicht nur bei den terminalen Athmungen fehlt, sondern auch bei den postasphyctischen, wie unter Beibehaltung einer allgemein gebräuchlichen Bezeichnung die ersten spontanen Athmungen nach der Erstickung genannt werden können. Und doch ist in beiden Fällen der Athemreiz ein abnorm starker wie das starke Heben des Thorax und die kräftige Erweiterung der Nasenöffnungen bei den terminalen, wie bei den postasphyctischen Athmungen beweist.

Nimmt man mit Lewandowsky (13. S. 489) ein besonderes, unter dem Einfluss des Blutreizes automatisch wirkendes Exspirationscentrum an, so müsste dieses nicht nur minder erregbar sein als das Inspirationscentrum, sondern auch leichter erschöpfbar und schwerer restaurirbar als dieses, da seine Thätigkeitsäusserungen erst bei Verstärkung der Athemreize sichtbar werden, zur Zeit aber, wo diese Reize, nach der Art der Inspiration zu schliessen, besonders intensiv sind, entfallen, und zwar ebensowohl bei den terminalen, wie bei den postasphyctischen Athmungen.

Ich glaube aber, dass wir zur Annahme besonderer automatischer Centren für die In- und die (sichtbare) active Exspiration nicht genöthigt sind. Es ist denkbar, dass der Antrieb für die rhythmische Thätigkeit der Inspiratoren wie der Exspiratoren den betreffenden Nervencentren im Rückenmarke, ähnlich wie den Hemmungsnerven des Herzens und den Vasomotoren von einem unter dem Einflusse des Blutreizes in fortwährender Dissimilirung und Assimilirung begriffenen Centrum in der Medulla oblongata stetig zufliesst.

Dass die Erregbarkeit des inspiratorischen Nervenmuskelapparates im Verlauf einer Inspiration sinkt und sich in der darauf folgenden Athmungsphase erst allmählich wieder auf ihr ursprüngliches Niveau erhebt, ähnlich wie dies vom Herzen während der Systole und Diastole bekannt ist, wurde schon durch das Anwachsen der reflectorischen Erregbarkeit des Athemcentrums während der Athempause bei periodisch athmenden Thieren wahrscheinlich (14. S. 205) und ist jüngst von Lewandowsky (13. S. 502 ff.) eingehend dargethan worden. Auch die in diesen Blättern mitgetheilten Erfahrungen über den Erfolg der reflectorischen Erregung des Athemcentrums während der terminalen und postasphyctischen Athempausen sprechen hierfür. Ich finde nichts, was der Annahme widerstreitet, dass ana-

1) Ich gebrauche den Ausdruck sichtbar active Exspiration, weil nach dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse (vergl. 11, S. 507, 12, S. 429) Muskeleinwirkungen bei keiner Art von Exspiration mit Sicherheit auszuschliessen sind.

loger Weise die Erregbarkeit des exspiratorischen Nervmuskelapparates im Verlauf der Exspiration sinkt und nur allmählich, und zwar gewöhnlich während der Inspiration wieder ihre frühere Höhe erreicht. Es lässt sich sogar die Beobachtung von Lewandowsky, dass Reize, die im weiteren Verlaufe der Athempause inspiratorisch wirken, unter Umständen zu Beginn derselben active Exspiration auslösen, zu Gunsten einer solchen Annahme anführen (13. S. 502).

So scheint es denkbar, dass die vom Athemcentrum den Inspiratoren und Exspiratoren stetig in gleicher Weise zufliessende Erregung nach dem mit den Athmungsphasen wechselnden Zustande ihrer Erregbarkeit bald in den ersteren, bald in den letzteren Zusammenziehung auslöst. Nimmt man hinzu, dass bei normaler Erregbarkeit des Athemcentrums die Muskeln, welche die sichtbar active Exspiration bewirken, in eine nach aussen ausgeprägte Zusammenziehung erst bei einer solchen Verstärkung des Blutreizes gerathen, welche die für die Auslösung vertiefter, unter Erweiterung der Nasenmündungen sich vollziehenden Inspirationen nothwendige Höhe überschreitet, so wird es verständlich, wie das im Verlaufe der Dyspnoe eintretende Sinken der Erregbarkeit des Athemcentrums ein Erlöschen der activen Exspiration bei fortbestehender Vertiefung der Inspiration bedingen kann, und wie bei den postasphyctischen Athmungen bei neuerlichem Anwachsen dieser Erregbarkeit zur Zeit, wo das Blut noch nicht wieder eupnoisch geworden ist, derselbe Athmungstypus der Inspiration ohne sichtbare active Exspiration sich findet.

So scheint mir sowohl der rhythmische Wechsel der Thätigkeit der Inspiratoren und Exspiratoren, wie das Auftreten sichtbarer activer Exspirationen bei Dyspnoe und das Fehlen derselben bei den terminalen und postasphyctischen Athmungen in der vorher dargelegten Weise erklärbar, womit die Nöthigung zur Annahme zweier automatischer Athemcentren entfällt, eines inspiratorischen und eines exspiratorischen, die erst wieder durch ein Coordinationscentrum zu rhythmischem Wechsel der Thätigkeit veranlasst werden müssten.

Nun könnte man gegen obigen Erklärungsversuch, der ersichtlich von der Interferenz der Selbststeuerung der Athmung ganz absieht, möglicher Weise die Einwendung erheben, dass der Blutreiz, der den ersten Athemzug auslöst, Inspiratoren und Exspiratoren gleichzeitig in Thätigkeit versetzen müsste, da unter diesen Umständen von einer Herabsetzung der Erregbarkeit der Exspiratoren durch die vorhergehende Exspiration nicht die Rede sein könne. Doch muss darauf verwiesen werden, dass ja die wohlbegründete Annahme gemacht

wurde, dass die Exspiratoren an und für sich schwerer erregbar sind, als die Inspiratoren. Es wird daher möglich erscheinen, dass erst in dem weiteren Anwachsen des Blutreizes während der Inspiration, die ja nur die Vorbedingungen für die Zufuhr besser arterialisirten Blutes zur Medulla oblongata zu schaffen vermag, die für die Erregung der Exspiratoren nothwendige Reizhöhe erreicht wird. Stellt man sich aber auf den Standpunkt, dass die Exspiration wenigstens beim Kaninchen normaler Weise rein passiv ist und erst während der Dyspnoe activ wird, so gelten dieselben Erwägungen für die erste durch Dyspnoe bedingte active Exspiration und die unmittelbar vorhergehende Einathmung.

Auch die Erscheinung, dass die centripetale Vaguserregung, die, wie ich seiner Zeit nachwies, neben der Erregung der Inspiratoren eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Athemcentrums bewirkt (4. S. 5—8), die durch Dyspnoe ausgelösten activen Exspirationen zu beseitigen vermag, erklärt sich meines Erachtens viel leichter bei Annahme eines einheitlichen automatischen Athemcentrums.

Die mehr oder minder langen Pausen, welche die einzelnen terminalen und postasphyctischen Athmungen trennen, sind wohl auf den in beiden Fällen tiefen Stand der Erregbarkeit des automatischen Athemcentrums zurückzuführen, infolge welchen der Blutreiz erst erheblich anschwellen muss, ehe er die Entsendung einer zur Auslösung einer Inspiration ausreichenden Erregung im Athemcentrum herbeiführt. Da aber die ausgelöste Einathmung neben der Verminderung des Blutreizes zugleich ein Sinken der Erregbarkeit der Inspiratoren bewirkt, muss wieder einige Zeit vergehen, ehe der Blutreiz das für die Auslösung der nächsten Inspiration erforderliche Niveau erreicht u. s. w.

Die Verschlechterung der Kreislaufsverhältnisse und damit der Ernährung der Medulla oblongata während der terminalen Athmungen macht dabei das allmähliche Erlöschen dieser, die Umkehr jener Verhältnisse während der postasphyctischen Athmungen, das Anwachsen der letzteren und die Verkürzung der Pausen verständlich. Eine sehr bemerkenswerthe Erscheinung ist es nun, dass letztere von einem gewissen Zeitpunkte ab in der Weise erfolgt, dass an Stelle der Pausen flachere, zuweilen nur ganz abortive Athembewegungen auftreten.

Ich habe eine analoge Erscheinung am Säugethierherzen bei der Erstickung in dem Stadium beobachtet, wo mit Einführung der künstlichen Lüftung die durch Wirkung des dyspnoischen Blutes auf das Herz selbst bedingte Abnahme der Zahl der Herzschläge einer allmählichen Wiederherstellung der ursprünglichen Frequenz weicht.

Am Herzen, wie am Athmungsapparate dürfte diese Erscheinung wohl so zu deuten sein, dass bei im Ganzen abgesunkener Erregbarkeit ein ausgiebiger Bewegungsvorgang die Erregbarkeit (der Herzmusculatur, bezw. der Inspiratoren) temporär so weit herabsetzt, dass der gegebene Reiz entweder keine Bewegung (Pausen) oder nur eine ganz schwache auszulösen vermag. Am Athmungsapparat tritt nun weiter noch hinzu, dass jede ausgiebige Bewegung der Inspiratoren aber auch den Reiz selbst temporär vermindert. Hierin und in dem allmählichen Abklingen der durch die tiefen Inspirationen bewirkten Herabsetzung der Erregbarkeit der Inspiratoren mag die auf Fig. 2, a, b, Taf. I und weniger ausgeprägt auch auf Fig. 3 a auf Taf. I zu Tage tretende allmähliche Vertiefung der flacheren Athmungen zwischen den einzelnen sehr tiefen Inspirationen begründet sein.

Sowie das Erlöschen der Athembewegungen bei Chloroformzufuhr sich wesentlich anders vollzieht als bei Erstickung, so gestaltet sich auch die Rückkehr der Spontanathmung in jenem Fall ganz anders, wie in diesem: dabei aber ist, was mir sehr bemerkenswerth erscheint, in beiden Fällen der Athmungstypus bei der Wiederkehr der Athmung derselbe, wie er beim Erlöschen war, in dem einen Fall dyspnoische, durch Pausen getrennte Inspirationen, in dem anderen Falle aber beschleunigte, an Grösse ganz allmähliche ab-, bezw. zunehmende Respirationen. Es liegt nahe, das ganz allmähliche Sinken und Wiederanwachsen der Erregbarkeit des Athemcentrums, welches sich in dem letzteren Falle in dem Decrescendo und Crescendo der Athmung ausspricht, mit der allmählichen Aufnahme und Wiederabgabe des das Athemcentrum lähmenden Chloroforms von Seite dieses Centrums zu erklären, da wir wissen, dass das Gehirn das im Blute locker gebundene Chloroform aufzuspeichern, das Blut aber, wenn es mit der Sistirung der Zufuhr an Chloroform verarmt, dieses wieder den Geweben zu entziehen vermag. Dass die dem Crescendo der Athmung häufig vorhergehende Athempause durch Vagus- oder Blutapnoe bedingt sein kann, wurde schon im 1. Kapitel erörtert.

Was schliesslich die Eingangs aufgeworfenen, praktisch wichtigen Fragen betrifft, so lassen sich auf Grund der in den vorliegenden Blättern erörterten Versuche nur folgende Antworten geben:

1. Bei Kaninchen gelingt es unter Umständen noch 75 Secunden nach dem letzten, im Laufe der Erstickung eingetretenen Athemzug durch künstliche Lüftung die Athmung vollständig wieder zu restituiren. Da aber in anderen Fällen, namentlich bei Thieren mit durchschnittenen Vagis, die künstliche Lüftung, auch wenn sie schon

7—10 Secunden nach dem letzten Athemzug einsetzt, die Spontanathmung nicht mehr oder nur vorübergehend wieder hervorzurufen vermochte, spielen individuelle Verhältnisse in dieser Richtung sichtlich eine grosse Rolle, und es ist daher angezeigt, bei Erstickten die künstliche Athmung stets so rasch als möglich einzuleiten.

2. Da in mehreren Fällen, die durch künstliche Lüftung wieder hervorgerufene Athmung von postasphyctischem Typus, wenn das Thier sich selbst überlassen wurde, wieder erlosch, dürfte es sich empfehlen, die künstliche Ventilation stets bis zur Wiederkehr annähernd normaler spontaner Athmungen fortzusetzen. Selbst bei infolge der Erstickung tief abgesunkener Kreislaufsthätigkeit kann man dann hoffen, bei Combination mit künstlicher Erhöhung der Blutzufuhr zum erstickten Herzen das Leben zu erhalten.

Literaturverzeichniss.

1. Charle Richet, La mort du coeur dans l'asphyxie chez le chien. Archive et de physiologie normale et pathologique. 1894. p. 653 ff.
2. Ph. Knoll, Ueber Reflexe auf die Athmung bei Zufuhr einiger flüchtiger Substanzen zu den unterhalb des Kehlkopfes gelegenen Luftwegen. Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissenschaften. Bd. LXVIII. Abth. III. 1874. S. 245 ff.
3. Derselbe, Beiträge zur Lehre von der Athmungsinervation. Erste Mittheilung. Athmung bei Erregung des Halsvagus durch seinen eigenen Strom. Ebenda. Bd. LXXXV. 1882. S. 282 ff.
4. Derselbe, Beiträge zur Lehre von der Athmungsinervation. Zweite Mittheilung. Athmung bei künstlicher Erregung des Halsvagus. Ebenda. Bd. LXXXVI. 1882. S. 48 ff.
5. O. Langendorff, Bemerkungen über die Erstickung des Herzens. Du Bois-Reymond's Archiv. 1893. S. 417 ff.
6. Ph. Knoll. Ueber die Wirkung von Chloroform und Aether auf Athmung und Blutkreislauf. Einleitung und erste Mittheilung. Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissensch. Bd. LXXIV. 1876.
7. Konow und Steenbeck, Ueber die Erscheinungen des Blutdruckes bei Erstickung. Skandinav. Arch. f. Physiologie. Bd. I. S. 403 ff.
8. Ph. Knoll, Ueber die Folgen der Herzcompression. „Lotos." Jahrbuch f. Naturwissenschaft. Bd. II. Prag 1881.
9. Dastre et Morat, Influence du sang asphyxique sur l'appareil nerveux de la circulation. Arch. de physiol. norm. et pathol. III. Serie. Bd. II. 1883. p. 1 ff.
10. S. Mayer, Resultate meiner fortgesetzten Untersuchungen über die Hemmung und Wiederherstellung des Blutstromes im Kopfe. II. Mittheilung. Centralbl. f. die medicin. Wissensch. 1880. S. 120 ff.
11. J. Gad, Ueber thoracale Athmung. Prager med. Wochenschr. 1896. S. 403 ff.
12. E. Seifert, Ueber die Athmung der Reptilien und Vögel. Pflüger's Arch. Bd. LXIV. S. 321 ff.

13. M. Lewandowsky, Die Regulirung der Athmung. Du Bois-Reymond's Arch. 1896. S. 383.
14. Ph. Knoll, Beiträge zur Lehre von der Athmungsinervation. Siebente Mittheilung. Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissensch. Bd. XCV. 1887. S. 188ff.

Erklärung der Abbildungen.

Sämmtliche Figuren sind von Kaninchen gewonnen und sind von links nach rechts zu lesen. Die auf der Abscisse verzeichneten niederen Striche markiren Secunden, die höheren, durch eine zweite Horizontale verbundenen, den Zeitpunkt und eventuell die Dauer eines Eingriffes.

Tafel I.

Sämmtliche Curven geben die durch die Athmung erzeugten Volumschwankungen der in einem luftdicht schliessenden Kasten aufgespannten, aus der Atmosphäre athmenden Thiere wieder. Der Kasten communicirt durch ein Kautschukrohr mit einer Marey'schen Schreibtrommel. Die aufsteigende Linie verzeichnet die In-, die absteigende die Exspiration.

Fig. 1. Ende eines Erstickungsversuches. Das Thier hat vorher schon durch 106 Secunden aus einer leeren thierischen Blase geathmet. Bei * tritt eine allmähliche Erschlaffung der vorher krampfhaft contrahirten Bauchmusculatur ein.

Fig. 2. Bis zur Marke künstliche Lüftung nach vorhergehender Erstickung durch Athmen aus einer leeren thierischen Blase. Von da ab sowie auf der unmittelbar anschliessenden Fig. 2a und 2b fortlaufend Registrirung der postasphyctischen Athmung bei einem und demselben Thier.

Fig. 3, 3a. Dasselbe bei einem anderen Thier. Bei * markiren sich die ersten spontanen Athmungen während der künstlichen Lüftung.

Tafel II.

Die Curven geben die Erscheinungen am Athmungs- und Kreislaufapparat während der Erstickung und Wiederbelebung an einem und demselben Thiere in fortlaufender Registrirung wieder. **Fig. 1, 1a** und **1b** schliessen unmittelbar aneinander. Die unteren Curvenreihen verzeichnen die Blutbewegung in der linken Arteria carotis mittels des Hürthle'schen Kautschukmanometers, die oberen die Athembewegungen. Die aufsteigende Linie verzeichnet an den letzteren im Allgemeinen die Exspiration; an den auf Fig. 1b links von der Marke liegenden Athemcurven aber zeigt die aufsteigende Linie die Einblasung in die Lungen und die absteigende Linie das Aussaugen derselben mittels des Hering'schen Respirationsapparates an. Die auf Fig. 1 links und Fig. 1b rechts von der Marke liegenden Athemcurven wurden durch Verbindung der Trachea des Versuchsthieres mit einem geschlossenen Luftraum gewonnen, der mit einer Schreibtrommel communicirte. An dem Aufsteigen der Curvenreihe auf Fig. 1b, deren Einzelcurven bei der Abbildung, der Raumersparniss wegen, auf die halbe Höhe reducirt wurden, dürfte die allmähliche Zunahme des exspiratorischen Luftvolumens und die Erwärmung des geschlossenen Luftraumes durch die Ausathmungsluft des Thieres betheiligt sein. Die auf Fig. 1 rechts von der Marke liegenden und die Athemcurven auf **Fig. 2** wurden durch Verbindung einer Schreibtrommel mit einem Seitenrohre gewonnen, das von der Canüle abging, welche die Trachea des Versuchsthieres mit der leeren thierischen Blase verband, aus der es athmete. Die aufsteigende Curvenlinie zeigt auch hier die Exspiration an, doch können aus diesen

Curven ersichtlicher Weise nur die zeitlichen Verhältnisse der einzelnen Athmungsphasen erschlossen werden. Der Verlauf des ganzen Versuches war demnach folgender:

1. Normale Athmung (Fig. 1 bis zur Marke). 2. Erstickung durch Athmen aus einer leeren thierischen Blase (Fig. 1 rechts von der Marke und Fig. 1 a). 3. Künstliche Lüftung (Fig. 1 b bis zur Marke). 4. Postasphyctische Athmung (Fig. 1 b rechts von der Marke).

Tafel III.

Die oberen Curvenreihen auf Fig. 1 und 2 geben die Athembewegungen, die unteren die Blutbewegung in der linken Arteria carotis comm. mittelst der in der Erläuterung zu Taf. II. angegebenen Methoden wieder. Der vor der Marke liegende Theil der **Fig. 1** verzeichnet die Vorgänge während der künstlichen Lüftung nach vorgängiger Erstickung und der zweite Theil der Figur jene während der postasphyctischen Athmung. Die mit * bezeichneten Marken zeigen centripetale Vagusreizung mittelst eines Inductoriums von 5000 Windungen der secundären Spirale (armirt mit einem Leclanché-Element) bei Rollenabstand von 10 cm an.

Fig. 2 giebt den Schluss eines Erstickungsversuches durch Athmen aus einer thierischen Blase wieder.

Die Athmungscurven auf Fig. 3—6 wurden auf dieselbe Weise gewonnen wie jene auf Taf. I.

Die Marke auf **Fig. 3** zeigt die Zufuhr von Chloroform zur Trachea des Versuchsthieres und die hierdurch bedingte allmähliche Vernichtung der Athmung an.

Die Marken auf **Fig. 4—6** zeigen das Aussetzen der nach vorgängiger Vernichtung der Athmung durch Chloroformzufuhr eingeleiteten künstlichen Lüftung und die allmähliche Wiederkehr der spontanen Athmungen an. Dem bei Fig. 6 benutzten Thiere waren vorher beide Vagi durchschnitten worden.

Bei den postasphyctischen Athmungscurven auf Fig. 1 (rechts von der Marke liegend) wurde der Raumersparniss halber die Höhe bei der Abbildung auf ein Drittel reducirt.



VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Wirkung des Aluminiums mit besonderer Berücksichtigung der durch das Aluminium verursachten Läsionen im Centralnervensystem.

Von

Döllken.

Trotz der grossen Verbreitung des Aluminiums und der vielfachen Verwendung seiner Salze in der Technik, im täglichen Gebrauch und in der Therapie hat man sich mit der Toxicologie dieses Metalles nur wenig beschäftigt. Der Grund dafür liegt wohl darin, dass zufällige Vergiftungen mit Aluminiumsalzen äusserst selten sind. Nichts desto weniger ist das Metall im Stande, bereits in geringen Dosen sehr heftige Wirkungen auf den Organismus auszuüben, wenn es zur Resorption gelangt. Die wenigen bekannten Aluminiumvergiftungen an Menschen sind durch Einnahme von Alaun hervorgerufen worden. Da die Aluminiumsalze von der intacten Schleimhaut des Magens und Darmes nicht aufgenommen werden, so muss eine Verätzung der Schleimhaut durch den Alaun bewirkt worden sein; was denn auch gelegentlich durch den Nachweis des Aluminiums in Leber, Niere u. s. w. der Vergifteten sicher gestellt worden ist.[1])

Neuerdings werden zu chirurgischen und antiseptischen Zwecken einige Thonerdeverbindungen, wie Aluminium aceticotartaricum, borotartaricum („Borol"), Naphtholsulfuricum („Alumnol") u. a. in den Handel gebracht und zum Theil als völlig ungiftig empfohlen, obwohl die Resorption dieser Salze von der Wundfläche aus, und damit eine Aluminiumvergiftung um so leichter möglich ist, als sie mit Eiweissstoffen mehr weniger leicht lösliche Verbindungen eingehen und daher an der Applicationsstelle nicht fixirt werden. So brachte Herr Prof. H. Meyer in die Rückenwunde eines Kaninchens einige Gramm eines

1) Vergl. die Zusammenstellung und Kritik in Bieda. Dissert. Leipzig 1891.

Gemisches von Alum. aceticotartar. 3,0 und Holzkohle 7,0: das Thier starb 4 Tage später an Aluminiumvergiftung (vgl. Protok. V). Damit dürfte gezeigt sein, dass es durchaus nicht gefahrlos ist, grössere Mengen solcher Mittel in die Lymph- oder Blutbahn gelangen zu lassen. —

Der Erste, der der Frage der Aluminiumvergiftung experimentell näher trat, war Orfila.[1]) Er brachte seinen Versuchshunden grosse Mengen Alaun in den Magen, ohne indess mehr als Erbrechen damit zu erzielen. Unterband er aber den Oesophagus, so trat der Tod unter allgemeiner Schwäche, psychischer Depression und aufgehobener Sensibilität ein. Magen und Darmtractus zeigten sich bis zur Erweichung verätzt.

Mitscherlich's[2]) Kaninchen starben kurze Zeit nach Injection grösserer Gaben in den Magen. Ebenso Frösche, die er in Alaunlösung setzte. Die Versuche von Blake sind werthlos.

Plagge und Lebbin[3]) gaben weinsaures Aluminiumnatrium Kaninchen und Menschen innerlich. Sie beobachteten nie Vergiftungserscheinungen, konnten auch niemals Al im Harn nachweisen.

Abgesehen von diesen wenigen und unzureichenden Versuchen studirte nur Siem[4]) eingehender die acute Aluminiumvergiftung. Die Versuche wurden unter Leitung von Prof. H. Meyer im hiesigen Institut vorgenommen. Da Siem seine Resultate in der wenig zugängigen Form einer Dissertation veröffentlichte, werde ich mir gestatten, sie etwas ausführlicher zu referiren.

Siem experimentirte an Fröschen mit milchsaurem Aluminiumnatrium, da weinsaures Natrium bereits in Dosen von 0,2 den Tod unter allgemeiner Muskel- und Nervenparalyse herbeiführte. Bereits hier zeigte sich, was bei Warmblütern sinnfälliger zu Tage tritt, dass es nicht möglich ist, eine ganz acute Aluminiumvergiftung hervorzu rufen. Abgesehen von der regelmässig beobachteten Unruhe gleich nach der Injection, traten die charakteristischen Erscheinungen erst nach 4—6 Stunden auf. Dann erst beginnt die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und die allgemeine Paralyse, die nach 5—12 Stunden zum Tode führt. Der Angriffspunkt für das Aluminium ist das Centralnervensystem, Einwirkung auf die peripheren Organe liess

1) Traité de Toxicologie 1814.

2) Lehrb. d. Arzneimittellehre. 1840.

3) Ueber Feldflaschen und Kochgeschirre aus Aluminium. Berlin 1893 Hirschwald.

4) Ueber die Wirkung des Aluminiums und des Berylliums auf den thierischen Organismus. Diss. Dorpat 1886.

sich nicht nachweisen. Die Einzelerscheinungen ergaben sich aus folgendem Protokoll:

Versuch II. Grosse Rana esculenta.

10 h 0,03 Al_2O_3 in den Rückenlymphsack
$= 1 \frac{1}{2}$ ccm milchs. Al-Na.

Unruhe.

4 h 30 min. Das Thier etwas matt, macht plumpe, unbeholfene Bewegungen.

5 h 30 min. In Rückenlage gebracht, verharrt es längere Zeit in derselben. Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

6 h 15 min. Reflexe vollkommen geschwunden, Respiration steht still. Muskel- und Nervenerregbarkeit gut erhalten. Das Herz pulsirt noch kräftig.

7 h Herzpulsation schwächer, Strychnininjection ohne Wirkung.

8 h 30 min. Herzstillstand in Diastole. Atropin ohne Wirkung, nur die Vorhöfe pulsiren noch schwach. Muskel- und Nervenerregbarkeit gut. Mechanische Reizung des Herzens erzeugt noch einige kräftige Contractionen.

Katzen, Hunden und Kaninchen injicirte Siem weinsaures Al-Na. Auf Al_2O_3 berechnet, betrug die tödtliche Dosis circa 0,3, wenn die Substanz refracta dosi auf eine Reihe sich folgender Tage vertheilt wurde; als einmalige Gabe genügte für eine Katze 0,15 pro Kilo. Acute und chronische Vergiftungen will Siem nicht unterscheiden, da selbst auf intravenöse Injection der fünffachen Gabe die völlige Entwicklung sämmtlicher Symptome und der Tod erst nach 7—10 Tagen eintrat, Vergiftungserscheinungen allerdings schon nach wenigen Stunden. Ferner beobachtete er stets dieselben Erscheinungen, gleich ob er eine einmalige grössere oder vielfache kleine (meist steigende) Gaben anwandte. Seine Versuchsthiere, welche überhaupt Vergiftungserscheinungen zeigten, gingen alle ein.

In den ersten beiden Tagen boten die Versuchsthiere nichts Abnormes. Am 3.—5. Tage trat Appetitlosigkeit und hartnäckige Obstipation ein. In einigen Fällen kurz vor dem Tode dünne Stühle mit unverdauten Speisebestandtheilen. Gleichzeitig Gewichtsabnahme durch Schwund der Körpermusculatur schon zu einer Zeit, wo die Fresslust noch unvermindert ist. Es tritt dann hinzu psychische Depression, Mattigkeit, Trägheit. Die erzwungenen Bewegungen sind unbeholfen. Einige Tage später öfteres Erbrechen. Die Sensibilität ist stark herabgesetzt. Die Apathie nimmt zu. Die Thiere sitzen tagelang bewegungslos in hockender Stellung mit nach vorn überhängendem Kopfe. Sie müssen zu Bewegungen gezwungen werden.

„Wird dann eine Extremität zu einem Schritt erhoben, tritt heftiges Zucken in derselben ein, ängstlich tastend berührt endlich die Pfote den Fussboden. Plötzlich schiesst das Thier in seitlicher Richtung mit grosser Geschwindigkeit vorwärts, um dann in einiger Entfernung völlig ermattet zusammenzubrechen. In anderen Fällen, besonders bei Hunden, eine auffallende Schwäche, eine unvollkommene Lähmung der hinteren Extremitäten."

Häufig auch allgemeines Zittern oder convulsivisches Zucken am Kopf und in den Extremitäten. Endlich ist auch völlige Empfindungslosigkeit eingetreten. Die Stimme heiser oder aphonisch. Das Sensorium war in diesem Stadium noch ziemlich frei. Die Thiere kannten ihren Käfig, versuchten auch ihre Milch zu erreichen. Das Maul vermochten sie noch hineinzubringen, nicht aber zu trinken. Die Zunge lag bewegungslos auf dem Boden der Mundhöhle, zeigte ab und zu fibrilläre Zuckungen. In einzelnen Fällen Anästhesie des Gaumens und des Pharynx. Gewöhnlich starke Salivation. Ende der dritten und Anfang der vierten Woche höchster Grad von Schwäche. Soporös. Bewegungslos. Temperatur sinkt bis auf 32°

Tod unmerklich oder mit Respirationsstörungen. Athmung flach, unregelmässig und röchelnd. Tod unter klonischen Krämpfen und tetanischen Anfällen, die Siem auf die Beeinträchtigung der Respiration schiebt.

Wurde eine einzige, sehr grosse Dosis gegeben, so traten die ersten Erscheinungen 5—10 Stunden nach der Injection auf.

Der Blutdruck ist in vorgeschrittenen Stadien der Vergiftung tief gesunken, künstliche Erstickung vermag jedoch noch eine Erhöhung herbeizuführen. Directe Reizung des Vagus ruft Verlangsamung der Herzaction hervor. Durchschneidung der Vagi bleibt ohne Wirkung.

Demnach handelt es sich wohl um Lähmung des Centrums der herzhemmenden Vagusfasern.

Pathologisch-anatomisch findet sich leichte Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut des Magens und des Dünndarmes, selten etwas stärker im Duodenum. In der Magenschleimhaut selten kleine Geschwüre. Dickdarm normal. Nieren blutreich, intensiv roth. In einigen Fällen die Corticalsubstanz stark verfettet. Leber sehr dunkel geröthet, Läppchenzeichnung ziemlich deutlich. Die Läppchen haben ein mattes, ins Gelbliche spielendes Aussehen. Substanz der Leber mürbe und weich. Die mikroskopische Untersuchung von Leber und Niere ist von Herrn Prof. Marchand ausgeführt worden; sie ergab Folgendes:

Leberstückchen aus 1 Proc. Osmiumsäure zeigten sehr gleichmässige, feinkörnige Verfettung, äusserst zahlreiche, dicht gedrängte schwarze Pünktchen, welche kaum zu grösseren Tropfen confluiren, fast gleichmässig über den ganzen Acinus verbreitet. Der Zusammenhang der Zellen ist ziemlich locker.

Die Verfettung in den Nieren nicht deutlich von der physiologischen zu unterscheiden.

Nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit zeigten die Nieren sehr stark gefüllte Gefässe der Rinde und des Markes, besonders auch der Glomeruli. Von den Harnkanälchen lassen die absteigenden Enden der Tubuli contorti eigenthümliche Veränderungen des Epithels erkennen: dasselbe ist glänzend gequollen, die Kerne undeutlich, das Innere der Kanälchen ist mit glänzenden, hyalinen Kugeln gefüllt, welche augenscheinlich aus den Epithelzellen hervorgetreten sind, an anderen Stellen ist der Inhalt der Kanälchen körnig. Die Schleifenkanälchen enthalten zum grössten Theil hyaline Cylinder, welche das Lumen ausfüllen. In der Zwischensubstanz finden sich keine Veränderungen. — Parenchymatöse Nephritis.

Die Leber zeigt dieselben Bilder wie an Osmiumpräparaten.

Das Herz war immer schlaff und mit dunklem, flüssigem Blut gefüllt. —

Das Zittern und die Zuckungen spricht S. als Reizerscheinungen seitens der Medulla oblongata und spinalis an, da es durch Chloroformiren unterdrückt wird. Auch für das Erbrechen nimmt er eine centrale Ursache an. Ebenfalls für die Lähmungserscheinungen an Muskeln und Nerven. „Die ziemlich ausgesprochene Lähmung der in der Rautengrube der Medulla liegenden grauen Kerne, die vollkommene Bewegungsunfähigkeit der Zunge, die Lähmung des Gaumens und der Schlundmuskeln, der Stimmbänder, des Vagusnerves geben ja das ausgesprochene Bild der acuten Bulbärparalyse.

„Die Thiere starben entweder unter einem langsamen Versiegen sämmtlicher Functionen des Centralnervensystems oder andere Male auch unter leichten Krämpfen, die sich deutlich als Folge der Lähmung des Athmungscentrums charakterisirten."

Per os gab Siem Katzen 4 Wochen lang täglich 0,1 Al_2O_3 in Form von weinsaurem Al-Na. Niemals zeigten sich Vergiftungserscheinungen. Im Urin war Al_2O_3 nicht aufzufinden. Die anfänglichen Durchfälle sind durch das weinsaure Natrium veranlasst.

Mit Rücksicht auf diese von Siem festgestellten, ganz eigenartigen und interessanten klinischen Symptome habe ich es auf Veranlassung von Herrn Prof Hans Meyer unternommen, die Alu-

miniumvergiftung nochmals genau zu beobachten und insbesondere zu untersuchen, welche anatomisch nachweisbaren Läsionen im Centralnervensystem, zumal in der Oblongata, durch die chronische Aluminiumvergiftung etwa hervorgerufen werden.

Eigene Versuche.

In meinen eigenen Versuchen boten die Thiere, welche ich mit schnell aufeinander folgenden hohen Dosen vergiftete, denselben Befund, wie die von Siem. Nur zeigten meine Hunde und Katzen bereits längere Zeit vor dem Ende centrale Reizerscheinungen. Siem beobachtete ebenfalls Krämpfe, aber nur kurz vor dem Exitus. Der Symptomencomplex manifestirte sich bei ihm so, dass er ihn als Folge von Respirationsstörungen anspricht. Für meine Fälle ist es nicht möglich, im Wesentlichen die Reizerscheinungen mit den Athmungsstörungen in causalen Zusammenhang zu bringen.

Veränderte Versuchsbedingungen in Bezug auf Aluminiumzufuhr lassen manche Einzelheiten des Symptomencomplexes schärfer hervortreten und ändern das Vergiftungsbild in gewisser Beziehung. Für sämmtliche Injectionen verwandte ich eine neutrale Lösung von Aluminiumnatriumtartrat, welche im ccm 0,02 Al_2O_3 enthielt.

Injicirt man Kaninchen einmal pro Kilo 0,015 Aluminiumnatriumtartrat, so findet man sie nach 12—25 Tagen plötzlich todt. Nur in wenigen Fällen beobachtete ich 1—2 Tage vor dem Ende verminderte Fresslust. Dies war gelegentlich von Untersuchungen über Aluminiumausscheidung ein unerwünschter Erfolg in 6 Fällen.

Erhalten Kaninchen pro Kilo 0,005 subcutan täglich, so beginnt die Gewichtsabnahme nach 6—8 Tagen, nach 10—20 Tagen lässt der Appetit nach. Tod nach 14—35 Tagen. Mir gelang es nicht, vor dem Exitus Reiz- oder Lähmungserscheinungen zu beobachten. Ich fand die 4 Versuchsthiere plötzlich Morgens todt, nachdem ich sie Abends vorher im Zimmer hatte umherlaufen lassen.

3 Meerschweinchen, welche in 250 Tagen alle 5 Tage Anfangs 0,001, später 0,0035 subcutan erhielten, im Ganzen 0,12 Al_2O_3, gediehen dabei prächtig. Sie nahmen je um 200—300 g an Körpergewicht zu. Nach 50tägiger Pause injicirte ich 5tägig 0,007 Al_2O_3. Eines dieser Versuchsthiere von 750 g zeigte nach 30 Tagen eine wenig verminderte Fresslust, nahm an Gewicht nicht ab und wurde nach 50 Tagen todt gefunden.

Das zweite zeigte eine allmähliche Gewichtsverminderung von 740 auf 670 g, war einen Tag auf den hinteren Extremitäten gelähmt, konnte an diesem Tage die Zunge schlecht bewegen. Starb

Nachts, ohne dass ich Reizerscheinungen vorher hätte beobachten können, am 51. Tage.

Das dritte nahm in derselben Zeit um 50 g ab (von 610 auf 560 g), zeigte keinerlei Vergiftungserscheinungen. Vom 50.—65. Tag keine Injection. Gewichtszunahme um 10 g. Darauf in 24 Tagen 3tägig je 0,01, im Ganzen 0,08 Al_2O_3 subcutan. Nach 5 Tagen verminderte Fresslust. Allmähliche Gewichtsabnahme bis zum Tode von 570 auf 410 g. Wird am 26. Tage des neuen Turnus todt aufgefunden. Beobachtet wurden in den letzten 3 Tagen nur erschwerte Bewegungen der Zunge und Stimmlosigkeit.

Ratten von circa 150 g starben etwa 8 Tage nach einmaliger subcutaner Application von 0,01 Al_2O_3. 3 Tage vor dem Tode verminderte Fresslust, 1—2 Tage vor dem Ende Lähmung in den hinteren Extremitäten. Keine Reizerscheinungen.

Charakteristisch und gut analysirbar manifestiren sich die Vergiftungserscheinungen bei Katzen. 0,001 Al_2O_3 pro Kilo 2—3tägig subcutan 6 Wochen lang ruft keine Vergiftungssymptome hervor. Giebt man 2—5 mg Al_2O_3 pro Kilo 2tägig etwa, so vergehen bis zum Exitus mindestens 40 Tage. Bereits nach einigen Tagen lässt sich progressive Gewichtsabnahme constatiren, etwas später Verminderung des Appetites. Kurz darauf beobachtet man die erste Bulbärerscheinung, verminderte Bewegungsfähigkeit der Zunge. Fast zugleich ist beim Gehen ein eigenthümliches, leichtes Nachziehen der Hinterläufe zu bemerken. Hört nun die Zufuhr von Aluminium auf, so verschwinden diese Erscheinungen meist wieder. Das Thier nimmt an Gewicht zu und erholt sich völlig. Injicirt man aber weiter Aluminium, so tritt bald eine psychische Depression zu Tage. Die Katzen sitzen traurig da, sind unachtsam, weniger zutraulich. Vielfach stellt sich Speichelfluss ein. Der Appetit wird immer geringer. Die Extremitäten werden steif; die Thiere können sich nicht mehr putzen. Nun treten auch schon Zuckungen in den Extremitäten auf. Beim Gehen oder anderen gewollten Bewegungen Schleuderbewegungen neben den Zuckungen. Die Steifigkeit wird stärker. Pendelnde Bewegungen der hinteren Körperhälfte hindern das Thier am Laufen. Die Zunge wird immer schwerer beweglich, die Stimme heiser. Meist hat die Katze eine geschwollene Nase infolge Katarrhs der Schleimhaut. Obstipation besteht vielfach seit den ersten Tagen, aber nicht in allen Fällen. Die Depression nimmt zu. Den ganzen Tag sitzen die Thiere stumpfsinnig da. Sie verstehen nicht mehr, was man von ihnen will. Sonst gutmüthige, lebhafte Exemplare werden bösartig, wenn man sie zum Gehen oder Springen u. s. w. veranlassen will.

Trotz der Schwere der Erscheinungen ist in manchen Fällen noch eine Erholung möglich, wenn die Giftzufuhr aufhört. Natürlich darf man von vornherein nicht mit zu grossen Aluminiumgaben gearbeitet haben. Sonst aber werden die Zuckungen stärker, klonische Krämpfe treten auf in Kopf- und Extremitätenmusculatur. In den Hinterläufen hören die Reizerscheinungen allmählich auf, eine spastische Lähmung stellt sich ein. Schon seit die Zunge weniger beweglich wurde, war das Fressen fester Nahrungsmittel nicht möglich, nun können auch Flüssigkeiten nicht mehr genommen werden. Hand in Hand mit den Lähmungserscheinungen geht die Abnahme der psychischen Fähigkeiten — gewissermaassen eine Dementia paralytica. Fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen haben sich eingestellt. Das Thier kann nur noch wenige Schritte gehen. Angestossen fällt es auf die Seite oder stürzt hin, alle Extremitäten ausgestreckt. Bald ist eine spontane Fortbewegung überhaupt unmöglich. In Seitenlage, die Hinterläufe fest am Leib, liegt die Katze da. Schleimige oder blutige Stühle und Urin gehen anscheinend unfreiwillig ab. Die Respiration ist meist normal, in einigen Fällen dyspnoisch. Jetzt erst beobachtete ich eine stärkere Herabsetzung der Sensibilität. Nun treten auch klonische, seltener tetanische Krämpfe auf, welche eine Aehnlichkeit mit den bei Hg-Vergiftung beschriebenen haben. Sie zeigen sich durchweg in der gesammten Musculatur der vorderen Hälfte des Körpers, während die hintere Hälfte völlig gelähmt ist. Die Stimme ist gänzlich klanglos. Eine Reihe Stunden vor dem Tode ist die Schmerzempfindung aufgehoben, die übrigen Reflexe meist erhalten. Die Athmung wird langsamer. Der Tod tritt unter Krämpfen oder ganz allmählich ein.

Schon 2—3 Tage vor dem Tode ist der Blutdruck sehr niedrig, der Vagus nur wenig reizbar. Die Temperatur kann bis auf 31° C. sinken.

Bei Hunden ist der Verlauf ein ähnlicher. Ein mittelgrosser Hund erhielt durchschnittlich alle 4—6 Tage zuerst je 0,005 1 Monat, dann je 0,01 fast 2 Monate, dann je 0,04 Al_2O_3 von Februar bis Ende December 1896 mit Ausnahme vom 3. August bis 18. Sept. Im ersten Monat ging das Gewicht von 12,2 kg auf 11,4 kg herunter, stieg dann wieder an und betrug stets annähernd 15 kg mit geringen Schwankungen. Deutliche Vergiftungserscheinungen zeigten sich nicht, obwohl der Hund im Ganzen 1,8 Al_2O_3 subcutan erhalten hatte. Das Thier wird später mit grösseren Dosen vergiftet und bietet dann die beschriebenen Symptome.

Die untersuchten Thierclassen sind bezüglich ihrer Resistenz

fähigkeit gegen Aluminium nicht wesentlich verschieden. Dagegen traten bei den einzelnen Individuen deutliche Unterschiede hervor.

Grössere Katzen zeigten heftige Vergiftungserscheinungen nach Dosen, auf die kleinere, anscheinend schwächere Exemplare nur sehr wenig reagirten. Von drei genau gleich vergifteten Meerschweinchen gingen die beiden grösseren am selben Tage ein, das dritte, viel kleinere bot ausser einem mässigen Gewichtsverlust gar nichts, und nahm zu, sowie die Injectionen aufhörten.

Die Aenderungen im Körpergewicht sind wesentlich abhängig von der eingeführten Giftmenge. Oft wiederholte Gaben, welche so klein sind, dass sie niemals Vergiftungssymptome hervorrufen, lassen die Versuchsthiere ganz prächtig gedeihen, so dass man fast an eine Anregung und Förderung des Stoffwechsels glauben kann. Dasselbe ist ja bei Cu und Hg, abgesehen vom Arsen, beobachtet worden. Relativ grosse Dosen, einmal oder öfter, brachten stets propressiven Gewichtsverlust mit sich. Mir scheint, dass die leichte toxische Enteritis, welche in keinem Fall vermisst wurde, als Hauptursache anzusprechen ist. Die Darmaffection äussert sich ja schon in den ersten Tagen in einer mehr oder minder hartnäckigen Obstipation. Erst später wird der Magen in Mitleidenschaft gezogen, und nun geht infolge Hinzutretens verminderter Nahrungsaufnahme das Körpergewicht rapid herunter. In wieweit von vornherein erhöhter Eiweisszerfall mitwirkte, habe ich nicht untersucht. Eine Anreicherung des Organismus mit Aluminium nach oft wiederholter Application kleiner Gaben findet nicht statt, wenigstens nicht so, dass das Gift in toxisch wirksamer Form sich anhäuft und dann erst seinen Einfluss auf den Körper ausübt. Hunde und Meerschweinchen erhielten in relativ kleinen Dosen innerhalb eines Jahres mehr wie die zehnfache Menge der acut tödtlich wirkenden Gabe, ohne Erscheinungen zu zeigen. Darin unterscheidet sich Al wesentlich von Blei, mit dem es in Bezug auf die Wirkung manche Uebereinstimmung zeigt. Klinisch erinnert zumal die vorwiegende Erkrankung der normal am meisten gebrauchten Extremitäten an Bleivergiftung.

Eigenthümlicher Weise trat bei keinem meiner Thiere Erbrechen auf, während Siem dies fast regelmässig beobachtete. Auch hochgradige Athmungsstörungen im letzten Stadium waren in meinen Versuchen nur selten vorhanden. Offenbar ist innerhalb enger Grenzen der Angriffspunkt für das Gift nicht zeitlich stets derselbe. Es boten ja auch die einzelnen Thiere derselben Species nicht stets genau dieselben Erscheinungen. Die stärksten Krankheitssymptome zeigen sich immer in den Gebieten, welche vom Lendenmark und von den

motorischen Kernen der Medulla versorgt sind. Zuweilen aber sind bestimmte Kerngruppen stark erkrankt, die ein anderes Mal viel weniger befallen sind. Symmetrisch aber äussert sich die Affection stets.

Der pathologisch anatomische Befund am Centralnervensystem ist ähnlich dem, welchen v. Tschisch[1]), Stieglitz[2]), Tirelli[3]) u. A. bei experimentellen Untersuchungen über Metallgifte erhoben haben. Die Section ergab ausser einer Trübung der Pia über der Convexität des Gehirnes, die fast stets vorhanden war, einige Male venöse Hyperämie des Gehirnes und Rückenmarkes. Auf Durchschnitten frischer Stücke waren pathologische Veränderungen nie nachzuweisen. Für die mikroskopische Untersuchung wurden die Objecte erst in 4 Proc. Formaldehyd, dann in Müller'scher Lösung fixirt und gehärtet. Von jedem Segment der Lenden- und Halsanschwellung des Rückenmarkes, aus dem Bereich jedes Gehirnnerven in der Medulla oblongata und Brücke wurden 2—3 mm dicke Scheiben dann weiter nach Marchi behandelt, desgleichen einige Stückchen aus dem Brustmark. Aus Müller'scher Lösung wurden entsprechende Stücke mit Wasser ausgewaschen, in Celloidin oder nach besonderer Methode in wässerige Seifenlösung eingebettet. Einige Querschnitte gehärteter Präparate schienen auf circumscripte Markscheidendegeneration verdächtig; sie wurden für die Weigert-Pal'sche Methode vorbereitet. Ich untersuchte so das Centralnervensytem von 3 Katzen, deren Vergiftungsprotokolle ich unten angefügt habe. Gehirn und Rückenmark des Hundes kamen 3 Tage in 10 Proc. Formaldehyd. Dann Behandlung wie oben nach Marchi. Für Zellfärbung Einbettung der Formolstücke in Seife oder Celloidin.

Wie von vornherein zu erwarten war, fand sich eine systematisirte Strangdegeneration in keinem der Fälle, obwohl bei einer Katze die Affection einige Monate dauerte, allerdings mit einer Remission. Auch myelitische Herde von einiger Ausdehnung fanden sich weder in den mikroskopisch untersuchten Rückenmarken, noch in allen den anderen, welche ich darauf makroskopisch nach Härtung in Müller'scher Lösung untersuchte.

Weisse Substanz. In der weissen Substanz des Gehirnes (motorische Windungen) fand ich keine pathologischen Veränderungen,

---

1) Ueber Veränderungen des Rückenmarkes bei Vergiftung mit Morphium, Atropin, Silbernitrat und Kaliumbromid. Virchow's Arch. Bd. C. 1885.

2) Exper. Untersuchung über Bleivergiftung mit besonderer Berücksicht. der Veränderungen am Nervensystem. Arch. f. Psychiatrie Bd. XXIV. 1892.

3) Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux dans l'empoisonnement aigu par le sublimé. Arch. ital. de Biologie. T. XXVI. 1896.

relativ geringe in der des Rückenmarkes. Mittels der Pal'schen Färbung erhielt ich keine brauchbaren Resultate. Färbung nach v. Gieson oder mit Carmin zeigte Folgendes. In den Pyramidensträngen oberhalb der Kreuzung und in der Kreuzung erscheinen eine Anzahl von Markscheiden leuchtend roth, resp. dunkelroth. Diese Fasern finden sich zerstreut auf dem Querschnitt, sind jedenfalls nie herdförmig angeordnet. Ihre Zahl ist in den acuten Fällen geringer, wie in den chronischen. Niemals aber ist die Degeneration so stark, dass sie die Lähmung erklären könnte. Unterhalb der Pyramidenkreuzung bis zur Halsanschwellung finden sich in den Seiten- und Hintersträngen eine mässige Zahl erkrankter Fasern.

Das Halsmark zeigt eine etwas grössere Zahl degenerirter Fasern in den Seiten- und Hintersträngen. Im Brustmark ist nur wenig von Degeneration zu bemerken.

Stärker ist die Lendenanschwellung betroffen. Hier ist der Befund in den Seitensträngen nur gering. In den Hintersträngen dagegen zumal in den Partieen deutlich, welche beim Menschen den medialen Theilen der vorderen Wurzelzone (Flechsig) und der Goll'schen Stränge entsprechen.

Denselben Befund konnte ich an Marchi-Präparaten erheben. Ausserdem aber fand sich hier eine Osmiumschwärzung im ganzen Gebiet der Hinterstränge der Lendenanschwellung, geringer der Halsanschwellung, punktförmig bis zur Stärke des halben Querschnittes einer Nervenfaser an Stellen, die entweder nicht deutlich als Nervenfaser zu erkennen waren, oder die ganz sicher zwischen den Fasern lagen (nur bei den Fällen Prot. III. u. IV.). Wenn es sich hier nicht um Kunstproducte handelt, müsste man die Hälfte der Hinterstränge als erkrankt ansprechen, während die sicher entarteten Fasern kaum den 50. Theil der anscheinend normalen ausmachen. In den Fällen Prot. I. II. IV. waren die entarteten Nervenfasern weniger zahlreich wie in III.

Färbung verschieden dicker Schnitte (6—30 μ) aus wässeriger Seifenlösung mit Cyanin oder Alkannatinctur zum Nachweis fettiger Entartung hatten ein negatives Ergebniss.

Nervenwurzeln. Die motorische Wurzel des Trigeminus, die Facialis- und Hypoglossuswurzel zeigten in allen Fällen, dass mehr als die Hälfte ihrer Fasern degenerirt war, auch in IX. X. u. XI. fanden sich ausserordentlich viele entartete Fasern. Die vorderen und hinteren Wurzeln der Halsanschwellung erwiesen sich bei erhaltener Form der Markscheiden grössten Theils als degenerirt. Dagegen fand sich nur wenig Pathologisches im Plexus brachialis. Die vor-

dere und hintere Wurzel der Lendenanschwellung führten in Fall III und IV kaum eine gesunde Faser, nur wenige in den beiden anderen. In Fall III war auch der Plex. isch. stark degenerirt, in den übrigen weniger.

Nervenzellen. Zur Untersuchung der Structur der Ganglienzellen und der übrigen histologischen Verhältnisse verwandte ich verschiedene Färbemethoden. Neutrales Carmin, Alauncarmin, Lithioncarmin, Hämatoxylin und Eosin, Hämatoxylin, v. Gieson'sche Färbung, Methylenblau, beide Nissl'schen Methoden und verschiedene der unzähligen Modificationen derselben, Osmiumimprägnation.

Für sämmtliche untersuchten Präparate ergab sich, dass alle Farbstoffe mit Einschluss von Fuchsin nur ausserordentlich schwer die Nervenzellen färbten, dass eine bedeutend, für manche Vorderhornzellen 10—20fach, längere Zeit nöthig war wie für normale Controlpräparate. Dicke der Mikrotomschnitte 6 μ (Seife) bis 40 μ.

Der Befund gestattet, für die pathologischen Veränderungen an den Zellen bestimmte Typen aufzustellen.

1. Ganglienzellen, deren Protoplasma an ungefärbten Präparaten ein trübes, glasiges Aussehen zeigt. Kernfarbstoffe rufen eine diffuse Färbung hervor, so dass in sehr vielen Zellen ein Kern nicht oder nur sehr schwer zu erkennen ist. Färbung nach v. Gieson lässt diese Zellen als homogene blaue Scheibe erscheinen.

   Es sind durchweg diese Zellen, aber auch manche andere, die sonst keinen pathologischen Eindruck machen, welche ein eigenthümliches Verhalten gegen Osmium zeigen. Kern und Kernkörperchen sind meist scharf gezeichnet, das Zellpigment ist vielfach sehr reichlich. Das ganze Zellprotoplasma ist wie besät mit ganz feinen, schwarzen Pünktchen. Es handelt sich um Präparate, die aus Formaldehyd in Marchi'sche Lösung kamen.

2. Feinkörniger Zerfall des Protoplasmas. Zum Theil sind die Zellen stark verkleinert. Zahlreiche feine Körner liegen in unregelmässiger Anordnung in der Zelle. In sehr vielen Zellen fehlt der Kern. In den kernhaltigen liegt die grössere Menge der Körner zuweilen um den Kern herum, zuweilen mehr am Rand der Zelle. Kern wie Protoplasma färben sich sehr schwer. Die zierlichsten Bilder erhielt ich nach v. Gieson. Der Kern erscheint blassroth, die Körnchen leuchtend roth, auch wenn ich 4—8 Stunden mit sehr intensiv färbendem Alaun-Hämatoxylin vorgefärbt hatte. Die Pikrinfuchsinfärbung erfolgte dann nach 2 Min. oder 5—8 Min.

3. Echte Vacuolisation, wie sie Stieglitz bei Blei- und v. Tschisch

bei Silbervergiftung fanden, sah ich so ausserordentlich selten, dass ich sie kaum zu erwähnen brauche.

4. Zellen, deren Protoplasma eine schmälere oder breitere Sichel am Rande mit feinen Körnern oder Fäserchen darstellt. Die meisten sind kernlos. Oft liegt ein Kern, der sich nur sehr schwach gefärbt hat, wie isolirt in einem Hohlraum. Diese rareficirten Zellen scheinen meist aus solchen hervorgegangen zu sein, die feinkörnigen Zerfall zeigen. Ich sah wenigstens in diesen Präparaten keinen anderen Typus. v. Tschisch beobachtete eine andere Entstehung dieses Typus, nämlich aus homogenen, blassen Zellen, die nur zuweilen an den Rändern körnig sind.

Etwas andere Typen sah Tirelli. Er verwandte eine Modification der Nissl'schen Methode. „Dans ces conditions elle se montre absolument fragmentée en granules très fins, de sorte que tout le corps cellulaire présente un aspect homogène de chagrin bleu; ou bien la chromatine abandonne l'élément nerveux, dans lequel, alors, le noyau seul peut rester fortement coloré sur le fond clair de la cellule ganglionnaire".

Die Veränderungen der Kerne bestanden darin, dass sie sich meist schlecht färbten, manche kaum Farbe aufnahmen. Unregelmässige Formen waren selten. Fehlen des Kernes war häufig in den körnigentarteten Zellen.

Noch erwähnen muss ich, dass capillare Blutungen in die graue Substanz des Rückenmarkes in allen Fällen zur Beobachtung kamen, relativ am stärksten bei dem Hund (Prot. IV.).

Eine ziemlich bedeutende Uebereinstimmung im mikroskopischen Befund war vorhanden in den beiden acuten Fällen (I. und IV.). Am meisten afficirt war das Lendenmark. Die grossen Vorderhornzellen haben fast sämmtlich das glasige Aussehen. Unter den Strang- und Binnenzellen sind nur sehr wenige erkrankt. Doch zeigen die meisten von ihnen das oben beschriebene Verhalten gegen Osmium, wenn auch geringer wie die Vorderhornzellen. Im Halsmark dasselbe Bild, nur sind einige Vorderhornzellen auf jedem Querschnitt normal. In den Kernen von Nn. IX.—XII. neben wenig normalen Zellen die meisten glasig, viele aber auch körnig zerfallen mit schlecht färbbaren Kernen. Nucleus VII. und V. mot. haben vorwiegend körnig zerfallene Zellen; Nucl. VIII und V. sens. viele normale, daneben auch glasige und einige körnig zerfallene Zellen.

Im Nucleus magnocellularis der Formatio retic. fast nur normale Zellen. In der Hirnrinde der motorischen Windungen kein besonderer pathologischer Befund.

Im Fall Prot. II. sind im Lenden- und Halsmark wenig glasige, wenig normale, aber viele körnig zerfallene Vorderhornzellen. In den Ganglienzellen der Kerne des IV. Ventrikels wiegt die kernige Entartung vor. Daneben eine Anzahl rareficirter Zellen, aber kaum eine normale. Nucl. magnocell. normal. In allen Gegenden eine Anzahl Zellen ohne Kern. Die Kerne sehr schwer färbbar.

Die Lendenanschwellung des Rückenmarkes von Fall Prot. III. hat nur äusserst wenig normale Ganglienzellen aufzuweisen. Nur ein Theil der spindelförmigen Nervenzellen zeigt normale Structur. Alle übrigen sind feinkörnig zerfallen. Die gefärbten Kerne sind sehr blass, Kern und Kernkörperchen aber fast immer gut differenzirt.

Deformirte Kerne finden sich in kleiner Zahl. Die grossen Vorderhornzellen sind vielfach kernlos. Im wesentlichen dasselbe Bild in der Halsanschwellung. Die grauen Kerne am Boden des IV. Ventrikels haben meist rareficirte Zellen. Im Nucl. XII. keine andere Zelle, Nucl. IX.—XI. haben auch körnig zerfallene und eine Anzahl normaler Ganglienzellen. Von den übrigen Kernen führen V. mot. und VII. nur rareficirte, die übrigen auch körnig zerfallene und gesunde Zellen, letztere nur in geringer Zahl. In dem Nucl. magnocell. sah ich nicht viele erkrankte Zellen. Die Rinde der motorischen Windungen hatte eine Anzahl körnig zerfallener und einige rareficirte Zellen in jedem Präparat aufzuweisen.

Das Brustmark sämmtlicher Thiere hatte neben vielen normalen eine Anzahl der für das Rückenmark des Falles charakteristischen erkrankten Zelltypen.

Versuchsprotokolle.

I.

Kater grau 3640 g.

23. Nov. Erhält täglich 1 ccm einer Al-Na-Tartratlösung in dem 0,005 Al_2O_3 enthalten ist subcutan. Der Appetit bleibt ziemlich gleichmässig. Täglich werden wenig feste Fäces entleert bei Milch- und Fleischnahrung.

Die Dosis wird bis zum 8. Dec. gegeben.

Das Gewicht nimmt continuirlich ab und beträgt am 8. Dec. noch 2770 g. Sonst keine Vergiftungserscheinungen.

20. Dec. Gewicht 2820 g.

4. Jan. 2910 g. Bisher keinerlei Besonderheiten.

1 ccm Al-Na-Tartratlösung = 0,01 Al_2O_3 eingespritzt.

6. Jan. 2870 g. 0,01 Al_2O_3.

7. Jan. 2870 g.

8. Jan. 2880 g. 0,01 Al_2O_3.

10. Jan. 2860 g. 0,01 Al_2O_3. Geschwollene Nase. Gut sensibel. Zieht mit den hinteren Extremitäten etwas beim Gehen. Frisst weniger.

12. Jan. 2650 g. Geht etwas steif mit den Hinterläufen.

13. Jan. 2570 g. Sehr ruhig, geht sehr steif mit den Hinterläufen, pendelt dabei stark mit dem hinteren Theil des Körpers. Muss zum Gehen gezwungen werden. Reagirt nicht auf Anrufen und Locken. Das sonst so zuthuliche Thier ist scheu und unzugänglich geworden. Frisst wenig gehacktes Fleisch, und zwar langsam.

14. Jan. Geht äusserst steif, reagirt nicht auf Anrufen und Anstossen. Trinkt nur noch Milch. Wimmern beim Pfotenkneipen. Tritt man auf den Schwanz, läuft es sehr wacklig und stark pendelnd vorwärts, um sich bald wieder niederzusetzen. Vorwärts gestossen, fällt es regelmässig auf die Seite, richtet sich dann mühsam auf Gewicht 2550 g.

16. Jan. 2450 g. Derselbe Zustand. Sehr anämisch.

17. Jan. 2410 g. Fällt beim Gehen etwas nach rechts. Schwach auf den Beinen. Spastischer, steifer Gang auf Zwang. Stürzt beim Sprung vom Stuhl. Apathisch. Trinkt Milch.

20. Jan. 2270 g. Geht sehr steif und langsam auf Anstossen. Kann wieder vom Stuhl springen, ohne zu stürzen. Durch Schwanzkneipen veranlasst schneller zu gehen: starkes Pendeln. Spontan heiseres Schreien. Trinkt ziemlich viel Milch.

21. Jan. 2200 g. Sehr wacklig auf den Beinen.

22. Jan. Trinkt viel Milch. 2180 g. Liegt Nachmittags auf der Seite, kann sich nicht aufrichten. Insensibel. Völlige Apathie. Zu keiner Bewegung zu veranlassen.

8 h todt.

Section: Pia getrübt, sonst makroskopisch nichts an Gehirn und Rückenmark. Herz: rechter V. schlaff, l. V. contrahirt. Am Endothel punktförmige Blutungen, desgleichen in beiden Vorhöfen. Auf der Oberfläche des Herzens und im Muskel Blutungen bis zu 1 qcm Grösse. Lungen geringes Oedem. Leber sehr blutreich, etwas verfettet. Zeichnung deutlich. Die Verfettung der Nieren ist eine sehr hochgradige. Zahlreiche punktförmige Blutungen in der Nierensubstanz. Geringe Röthung und Schwellung der Magen- und Dünndarmschleimhaut.

II.

Kater, bunt, sehr bösartig.

6. Jan. 1896. 3060 g. 0,02 Al_2O_3 = 2 ccm Al-Na-Tartratlösung.

7. Jan. 3030 g. 0,02 Al_2O_3.

8. Jan. 2960 g. 0,02 Al_2O_3. Frisst schlecht.

9.—12. Jan. Tägl. 0,02 Al_2O_3. Frisst nicht gut.

13. Jan. 2810 g. 0,02 Al_2O_3. Kaut sehr mühsam seine Fleischstücke, nimmt nicht viel zu sich.

Bisher jeden 2. Tag wenig fester Stuhl.

14. Jan. 2820 g. Kann keine Fleischstücke mehr kauen, frisst aber etwas gehacktes Rindfleisch sehr langsam und trinkt seine Milch. 0,02 Al_2O_3. Kein Stuhl.

15.—23. Jan. Täglich 0,04 Al_2O_3. Fressen wie vorher. Erst am 23. Jan. sehr wenig feste Fäces.

25. Jan. 2750 g. Zieht beim Laufen die Hinterläufe.

26. Jan. Unsicheres Gehen auf den Hinterläufen.

27. Jan. Liegt den ganzen Tag ruhig auf dem Lager, steht auch gereizt nicht auf, schlägt aber mit den Vorderpfoten nach vorgehaltenem Bleirohr und beisst kräftig hinein. Das Blei wird aber von den Zähnen nur schwach geritzt. Auch das Schlagen mit den Pfoten geschieht wenig kräftig. Faucht bei jeder Annäherung und Berührung sehr bösartig. Fäces reichlich und fest. Richtet sich bei der Stuhlentleerung auf den Hinterläufen nicht auf. Sehr anämische Mundschleimhaut. Gezwungen zu laufen, knickt er hinten ein und schleudert mit den hinteren Extremitäten. Macht Versuche, auf einen Stuhl zu springen, bewegt aber dabei nur die Vorderläufe. Der ganze Hinterkörper bleibt unbeweglich. Gewicht 2730 g.

29. Jan. Bewegt sich spontan nicht. Auf Stiche, Kneipen faucht er, geht aber nicht von der Stelle.

30. Jan. 2630 g. Hinterläufe an den Leib gezogen, werden spontan nicht bewegt. Auf Schwanzkneipen bewegt er sich vorwärts, braucht nur die vorderen Extremitäten. Der Hinterkörper bleibt auf dem Boden liegen. Kopf- und Rumpfbewegungen sind frei.

31. Jan. 2530 g. Trinkt wenig Milch. Zuckungen in den Vorderläufen. Zieht die passiv gestreckten hinteren Extremitäten wieder an, bewegt sie aber sonst gar nicht. Legt man ihn auf die Seite, kann er sich nicht wieder aufrichten, versucht aber zu kratzen. Noch gut sensibel. Zum Gehen nicht zu bringen.

1. Febr. 2530 g. Trinkt die Milch sehr langsam. Seit 27. Jan. keine Defäcation. Versucht auf einen Hund loszugehen, kann sich nicht

aufrichten, fällt bei jedem Versuch wieder zur Seite. Faucht heftig und hat Zuckungen in den Vorderläufen. Dabei geht fester Koth unwillkürlich ab. Liegt später bewegungslos auf einer Seite.

3. Febr. 2350 g. Trinkt nur noch wenig Milch, und zwar sehr langsam. Liegt apathisch auf der Seite. Bei Berührung zuckt er stark. Fast unaufhörlich Zuckungen der gesammten Körpermusculatur, besonders der Extremitäten und des Gesichtes. Aehnlichkeit mit Guanidinkrämpfen. Tritt man auf den Schwanz, faucht er und hebt etwas den Vorderlauf zum Schlag. Spontan keine Bewegungen.

4. Febr. 9 h. 2340 g. Trinkt etwas Milch. Liegt apathisch da, Vorderläufe gestreckt, Hinterläufe am Leib. Fortwährend Zuckungen wie gestern. Athmung ohne Besonderheiten. Temp. 35°. Seit 3 Tagen keine Fäces.

4 h. Eine Minute lang clonische Krämpfe. Reagirt auf Berührung und Stiche mit Fauchen und versucht, mit dem Vorderlauf zu schlagen. Die Bewegungsexcursionen sind aber gering. Im Uebrigen Zuckungen wie gestern. Wenig dünner Stuhl und Urin gehen ab.

5. Febr. 2270 g. Zuckungen anhaltend, werden zuweilen sehr stark. Sie erinnern an choreatische Zuckungen.

4 h. Clonische Krämpfe etwa 90 Sec. lang. Reagirt noch in derselben Weise auf Berührungen, Stiche u. s. w. Arbeitet sich Nachts von seinem Lager durch das ganze Zimmer.

6. Febr. 9 h. Krämpfe clonischen Charakters nur in der vorderen Körperhälfte. Wiederholen sich vielfach. Die gestreckt gehaltenen Vorderläufe zucken sehr stark. Sehr stark betheiligt ist die Kopf- und Halsmusculatur. Der Hals wird mehrmals in der Minute wie bei zwangsweiser Dehnung überstreckt. Tagsüber vielfach clonische Krämpfe, allmählich von geringer werdender Intensität. Völlig insensibel. Zu keiner willkürlichen Bewegung zu veranlassen. Nimmt nichts zu sich. Völlige Apathie.

8 h. todt.

S e c t i o n: Magen und Dünndarmschleimhaut schwach geröthet und geschwollen. Leber sehr blutreich, etwas verfettet. Nieren blutreich, starke physiologische Verfettung. Herz schlaff.

III.

Kater, gelb. Sehr zahmes, munteres und zuthuliches Thier.

12. Nov. 2740 g. 0,005 Al_2O_3 in 1 ccm Al-Na-Tartratlösung.

14. Nov. 2720 g. Hat mehrfach dünne Stühle gehabt, frisst weniger gut. Sehr ruhig geworden.

16. Nov. 2740 g. 0,005 Al_2O_3. Munter.

17. Nov. 2740 g. Frisst nur Milch.

19. Nov. 2420 g.

23. Nov. 2520 g. Frisst wieder besser. 0,008 Al_2O_3.

25. Nov. 2240 g. Sehr ruhig. 0,001 Al_2O_3.

26. Nov. 2070 g. 0,01 Al_2O_3. Träge. Sieht trotz guter Pflege verwahrlost aus. Seit 3 Tagen kein Stuhl. Appetit gut.

27. Nov. 2170 g. 0,01 Al_2O_3. Frisst schlecht. Wenig feste Fäces.

28. Nov. 2250 g. 0,01 Al_2O_3. Frisst gut. Geht steif, bewegt sich nicht gern.

29. Nov. 2220 g. 0,01 Al_2O_3. Frisst leidlich. Speichelfluss. Geht steif. Zum Schnelllaufen nicht zu bewegen.

30. Nov. 2100 g. 0,01 Al_2O_3. Frisst gut. Speichelt. Wenig feste Fäces.

2. Dec. 2120 g. 0,01 Al_2O_3 Frisst gut. Kein Stuhl seit 3 Tagen. Hat in den letzten 6—8 Tagen äusserst wenig Urin gelassen.

4. Dec. 2160 g. 0,01 Al_2O_3. Wenig feste Fäces, frisst gut. Bewegt sich wenig. Gezwungen zu laufen, macht er einen steifen, unbeholfenen Eindruck, ebenso beim Sprung vom Stuhl. Speichelfluss hält an.

5. Dec. 2140 g. 0,01 Al_2O_3. Sehr anämische Mundschleimhaut. Feste Fäces. Speichelfluss.

6. Dec. 2190 g. 0,01 Al_2O_3. Speicheln. Starke Nasensecretion.

7. Dec. 2150 g. 0,01 Al_2O_3. Aeusserst träge. Sehr steif. Frisst gut. Wird in den nächsten Tagen wieder munterer. Läuft am

10. Dec. wieder von selbst umher, doch noch etwas steif und zieht mit den Hinterläufen. Seit etwa 6 Tagen kann er nicht mehr Knorpel beissen. Die Kaubewegungen erfolgen langsam. Das sonst sehr gutmüthige Thier sträubt sich seit 8 Tagen heftig gegen jede Injection, obschon sie nicht schmerzhaft ist. Speichelfluss hat seit 2 Tagen aufgehört. Stuhl erfolgt fast täglich. Meist wenig feste Fäces. Heute reichliche dünne Ausleerung. Appetit gut. Gewicht 2090 g. 0,01 Al_2O_3.

11. Dec. Träge.

12. Dec. 2200 g. 0,01 Al_2O_3. Munterer. Diarrhöen.

14. Dec. 2150 g. 0,01 Al_2O_3.

16. Dec. 2170 g. 0,01 Al_2O_3. Morgens noch munter. Nachmittags ist er zum Gehen kaum noch zu bewegen. Beim Herabspringen von einem Stuhl stürzt er und kann sich erst nach 20 Sec. wieder aufrichten. Angestossen geht er wacklig, breit- und steifbeinig besonders auf den Hinterläufen. Pendelt mit dem Hintertheil, hält den Schwanz steif. Knickt auf den Vorderläufen oft ein und geht vielfach auf dem Fussrücken. Stark angestossen, schiesst er vorwärts, fällt aber

bald zusammenknickend um. Frisst kein Fleisch mehr, da er es nicht kauen kann.

17. Dec. Derselbe Zustand.

18. Dec. 2090 g. Geht sehr vorsichtig, knickt aber nicht mehr zusammen. Ab und zu weichen die Läufe nach aussen ab. Vermag nicht mehr sich zu putzen, da er die Pfoten nicht bis auf den Kopf bringen kann. Zuweilen Hochheben, Schütteln und Zuckungen in den Vorderläufen, weniger hinten, fast wie von Sensationen. Leckt nachher die Pfoten. Reagirt kaum auf Locken und Anrufen, ist sehr apathisch. Trinkt nur Milch.

20. Dec. Noch derselbe Zustand.

22. Dec. Reagirt auf Anrufen prompt durch Heben des Kopfes, während er sonst stets in hockender Stellung dasitzt. Macht aber im Ganzen einen mehr munteren Eindruck. Frisst wieder gehacktes Fleisch, aber sehr langsam. Schreit in den letzten Tagen viel mit heiserer Stimme.

4. Jan. Hat in der Zwischenzeit viel geschrieen. Feste Speisen werden nicht gern gefressen. Das Kauen dauert sehr lange. Gehacktes Fleisch wird leidlich genommen. Täglich 1—2 dünne Stühle. Das Thier ist zuweilen munter, zuweilen sehr stumpfsinnig. Speichelfluss. Die Lähmungen sind fast unverändert geblieben. Gewicht 1920 g.

6. Jan. 1900 g. 0,005 Al_2O_3. Geht sehr steif, schleudert dabei mit den Extremitäten. Kann ganz gut vom Stuhl springen, ist aber sehr vorsichtig. Ist im Ganzen ziemlich munter. Die Zunge wird etwas unbeholfen bewegt. Putzt sich schlecht und sieht stark verwahrlost aus. Er ist sehr viel wenig zuthulich wie früher, meist ziemlich unruhig. Versteht es nicht mehr, wenn man ihn springen lassen will, ist sehr unaufmerksam. Macht im Ganzen gegen früher einen recht stupiden Eindruck. Wird bei den Injectionen, überhaupt beim Festhalten bösartig.

7. Jan. 1930 g. 0,005 Al_2O_3. Frisst wieder festes Fleisch, kaut aber lange. Munter. Unruhe.

8. Jan. 2010 g. 0,05 Al_2O_3. Vom

9. Jan. bis 19. Jan. tägl. 0,01 Al_2O_3 subcutan. Hat immer gut gefressen, erholt sich mehr. Täglicher Stuhl seit 4. Jan. Nimmt an Gewicht täglich zu.

20. Jan. 2160 g. 0,02 Al_2O_3. Sehr unruhig. Läuft viel, aber recht steif Anfangs, wenn man ihn frei lässt. Sucht bald dunkle Ofenwinke auf und bleibt ruhig liegen.

21. Jan. 2060 g. 0,02 Al_2O_3. Sehr widerstrebend bei der Injection.

22. Jan. 2100 g. 0,02 Al_2O_3. Unruhig. Frisst gut. Stuhl seither normal.

23. Jan. 2120 g. Mit jedem Tag weniger steif. Springt wieder leidlich. Allmählich auch weniger stumpfsinnig.

24. Jan. Wieder steifer. Zieht mit den Hinterläufen beim Gehen.

26. Jan. Zieht sich fortwährend lang beim Gehen. Steifer. Wird immer stumpfsinniger und kümmert sich weniger um die Umgebung. Geschwollene Nase.

28. Jan. Schleudert wieder beim Gehen mit den Vorderläufen. Kaut noch gut.

Gewicht 2040 g.

30. Jan. 2000 g. Steif. Schiesst ab und zu vorwärts, knickt ein. Streckt sich viel. Kann noch gut vom Stuhl springen.

1. Febr. 1975 g. Springt nicht gut vom Tisch, verhütet mit Mühe ein Hinstürzen.

4. Febr. 1950 g. Trinkt nur noch Milch, kaut weder Brot noch Fleisch.

11. Febr. 1770 g. Fürchtet sich vom Tisch zu springen. Gezwungen thut er es sehr steif. Besonders die Hinterläufe sind steif. Reagirt auf Locken gar nicht, sucht dunkle Ecken auf.

15. Febr. 1770 g. Derselbe Befund. Zuweilen Zuckungen in den Extremitäten.

17. Febr. 1650 g. Geht noch steifer. Zuckungen in den Extremitäten. Stürzt hin, wie er gezwungen wird von der Wage zu springen. Vermag immer nur noch Milch zu trinken. Die Stimme ist seit Mitte December heiser geblieben. Sensibilität etwas herabgesetzt.

18. Febr. 1560 g. Sehr hinfällig. Liegt meist auf der Seite, sitzt aber auch öfter in Hockstellung. Sehr steif, pendelt hinten stark. Geht von selbst zum Ofen. Wird schnell müde und setzt oder legt sich bald, wenn man ihn zum Gehen zwingt. Völlig insensibel.

Stirbt Nachts.

Section: Gehirn und Rückenmark sehr blass. Alle inneren Organe sehr anämisch. Muskeln sehr dünn blassrosa. Alle Organe atrophisch. Herz schlaff. Geringe streifige Myocarditis. Leber graugelb mit vereinzelten rothen Punkten. Derbe Consistenz. Mässige Verfettung. Nieren grauweiss stark verfettet. Milz sehr blass, derb. Magen- und Dünndarmschleimhaut blass, etwas geschwollen. Am Dickdarm nichts Besonderes. Ebenfalls nichts an den grossen Gefässen. Knochenmark (femur) dunkelroth.

IV.

Hund, gelb, langhaarig, 12200 g.

Vom 12. November bis 12. December in Zwischenräumen von 3—4 Tagen jedesmal 0,005 Al_2O_3, im Ganzen 0,05 subcutan als Aluminiumnatriumtartrat. Das Gewicht geht auf 11440 g herunter. Das Thier frisst sehr viel.

Vom 12.—20. Dec. dsgl. je 0,01 Al_2O_3, im Ganzen 0,04. Gewicht steigt auf 11500 g.

Januar 1896 alle 7 Tage 0,01, im Ganzen 0,04 Al_2O_3. Ende Januar Gewicht 13750 g.

Februar alle 6 Tage 0,04, im Ganzen 0,2 Al_2O_3. Ende Februar Gewicht 14840 g.

März alle 7 Tage 0,04, im Ganzen 0,16 Al_2O_3. Ende März Gewicht 15600 g.

April ausgesetzt.

Gewicht 2. Mai 15750.

Mai alle 6 Tage 0,04 = 0,2 Al_2O_3. Ende Mai Gewicht 14120 g.

Juni alle 4 Tage 0,04 = 0,32 Al_2O_3. Ende Juni Gewicht 15300 g.

Juli alle 4 Tage 0,04 = 0,32 Al_2O_3. Ende Juli Gewicht 15000 g.

August und die erste Hälfte des September ausgesetzt. Bis jetzt keinerlei Vergiftungserscheinungen.

18. Sept. Gewicht 14800.

18.—30. Sept. alle 4 Tage 0,04 = 0,12 Al_2O_3. Ende Sept. Gewicht 14450 g.

October alle 4 Tage 0,04 = 0,32 Al_2O_3. Ende Oct. Gew. 14400 g.

Nov. alle 10 Tage 0,04 = 0,12 Al_2O_3. Ende Nov. Gew. 14300 g.

Dec. alle 4 Tage 0,04 = 0,32 Al_2O_3. Ende Dec. Gew. 15100 g. Immer noch keine Vergiftungssymptome.

6.—13. Jan. 1897 täglich 0,04 = 0,32 Al_2O_3. 13. Jan. Gewicht 14670 g.

13. Jan. Frisst schlecht. Geht ein wenig steif, schleppt die Beine ein wenig. Sensibilität normal.

14. Jan. 0,04 Al_2O_3. Sehr traurig. Gewicht 14200 g.

15. Jan. 0,04 Al_2O_3. Trinkt noch langsamer. Ist sehr ruhig geworden. Gewicht 14100 g.

16. Jan. 0,04 Al_2O_3 (hat im Ganzen 2,25 Al_2O_3 = 1,19 Al bekommen). Gewicht 14100 g.

18. Jan. Steigt sehr schlecht und steif die Treppe. Frisst nichts Festes, trinkt viel aber langsam. Bellt nicht mehr. Stimme heiser, fast klanglos. Sensibilität etwas herabgesetzt. Sehr stumpfsinnig. Gewicht 13000 g.

19. Jan. Zittert stark, kann kaum gehen. Ist nur mit Mühe zu sehr steifen Bewegungen zu veranlassen. Sensibilität stark herabgesetzt. Hält den Kopf steif. Aufmerksamkeit sehr gering und nur für kurze Zeit zu erzielen.

Abends. Trippelt fast fortwährend mit steifen Beinen im Zimmer umher, stürzt ab und zu vornüber. Angestossen, fällt er hin, die Beine gespreizt. Vermag nach einiger Zeit wieder aufzustehen. Mühsame Athmung. Sensibilität fast erloschen. Nimmt nichts zu sich. Bis 2 h Nachts dasselbe Bild. Gewicht 12620 g.

20. Jan. 6 h 30. Krämpfe. Wälzt sich durch das Zimmer. Temperatur 35,4° C.

9 h 30. Fortwährend Contractionen der Kopf- und Extremitätenmusculatur, die als starkes Zittern imponiren. Steigern sich oft bis zu wirklichen Krämpfen von fast tetanischem Charakter. Die hinteren Extremitäten weniger betheiligt. Ausgeprägter Opisthotonus. Die Krämpfe können durch Erschütterung und andere starke Reize hervorgerufen oder verstärkt werden. Sehr erschwerte Athmung, keuchend, krampfhaft. Reflexe erhalten. Völlige Theilnahmlosigkeit. Temperatur 34° C.

11 h. Krämpfe seltener und weniger heftig in den Vorderbeinen, stark in der Kopfmusculatur. Die hinteren Extremitäten spastisch gelähmt. Reflexe immer geringer. Flankenathmen, äusserst mühsame Respiration.

12 h 20. Stärkere tonischclonische Krämpfe in der Musculatur des Kopfes und der vorderen Extremitäten, einige Male kurzes Bellen mit heiserer Stimme. Athmung sehr mühsam, Athempausen ziemlich lang.

12 h 25 todt.

In den letzten 8 Tagen täglich dünner Stuhl mit reichlicher Schleimbeimengung. Seit 2 Tagen blutige Durchfälle.

Section: Geringes Lungenödem. Herz schlaff. Nieren blutreich, stark verfettet. Mässige Verfettung der Leber. Schleimhaut des Magens und Dünndarmes etwas hyperämisch und geschwollen. Schleimhaut des Dickdarmes stark geröthet und geschwollen. Besonders in seinen unteren Partieen zahlreiche, dunkelrothe Stellen, die zum Theil mit Schleimhaut bedeckt, zum Theil in geschwürigem Zerfall begriffen sind. Gehirnhäute zeigen nichts Besonderes.

V.

Kaninchen 1750 g. (Versuch von Prof. H. Meyer.)

24. Nov. Rückenwunde (Hautwunde) absichtlich gemacht.

5,0 einer Mischung von Alum. acetico-tartaricum 3,0 und Holzkohle 7,0 eingestreut. Wunde vernäht.

25. Nov. Keine besonderen Erscheinungen. An der Wunde eine harte Masse zu fühlen.

28. Nov. Lähmung der hinteren Extremitäten. Abends todt.

Section: Keine Eiterung — makroskopisch nichts Bemerkenswerthes gefunden. Im Harn von 25.—28. Nov. kleine Mengen von Al nachgewiesen.

Marburg, den 15. Mai 1897.

VII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

130. Ueber den wirksamen Bestandtheil der Schilddrüse.

Von

Dr. med. Dionys Hellin.

Ich begann die vorliegenden Untersuchungen im November 1895. Sie hatten den Zweck, die Bestandtheile kennen zu lernen, von denen die von verschiedenen Autoren beschriebenen Wirkungen der Schilddrüse abhängig sind. Als Leitfaden für die Erkennung der Gegenwart des wirksamen Bestandtheiles wählte ich die Steigerung der Pulsfrequenz, welche von allen Wirkungen auch an Thieren am constantesten eintritt und sich in allen Fällen sicher erkennen lässt, während alle übrigen Erscheinungen, wie Abnahme des Halsumfanges bei Kropfigen, Abnahme des Körpergewichtes, bei Thieren gar nicht oder kaum zu beobachten und bei Menschen subjectiven Beobachtungsfehlern und Täuschungen unterworfen sind. Die Pulssteigerung ist aber nicht nur ein constantes und objectives Merkmal der Schilddrüsenwirkung, sondern bietet auch den grossen Vortheil, dass sie verhältnissmässig rasch eintritt, so dass die Prüfung eines Schilddrüsenpräparates in weit kürzerer Zeit erfolgen kann, als an Kropfkranken, die ausserdem nicht immer zur Verfügung stehen.

Mit Hülfe der Pulssteigerung verfolgte ich Schritt für Schritt die wirksame Substanz in Bezug auf ihr Verhalten gegen Lösungsmittel, Reagentien und gegen die verschiedenartigsten Einwirkungen, um in dieser Weise ihre Eigenschaften kennen zu lernen und sie schliess- auf Grund derselben zu isoliren.

Als ich bereits ein gutes Stück auf diesem Wege vorwärts gekommen war, erschien die bekannte Arbeit von Baumann, deren Bedeutung in dem Nachweis einer jodhaltigen Substanz in der Schilddrüse gipfelt. Ich setzte meine Untersuchungen nach dem Erscheinen

der genannten Arbeit fort, vor allen Dingen um festzustellen, ob auch die Pulssteigerung von dem jodhaltigen Körper abhängig ist, und ob dieser eine Nucleïnsubstanz ist oder nicht und in einer Form erhalten werden kann, in welcher er die Biuretreaction nicht mehr giebt, also zugleich eiweissfrei ist.

Aeusserer Umstände wegen war ich gezwungen, die Arbeit ab zubrechen, bevor ich das mir zuletzt gesteckte Ziel vollständig erreichen und die erwähnten Fragen endgültig beantworten konnte. Meine Mittheilungen bilden dennoch eine Ergänzung der Angaben von Baumann und sind namentlich geeignet, die Grundlage für weitere, abschliessende Untersuchungen über die Natur und die Wirkungen der Schilddrüsensubstanz zu bilden.

Um sichere Resultate zu bekommen, habe ich von vornherein darauf Gewicht gelegt, mit grossen Quantitäten von Schilddrüse zu arbeiten. Aus demselben Grunde wurden als Versuchsthiere Hunde und zwar junge Hunde gewählt und ausschliesslich mit Fleisch gefüttert, da bekanntlich sowohl die Pflanzenkost bei Fleischfressern und Omnivoren dieselben resistenter gegen die schädlichen Wirkungen der Schilddrüseneinnahme macht, wie auch die Pflanzenfresser überhaupt in Bezug auf die Wirkungen der Schilddrüsen sich passiver verhalten.[1])

Das Material verschaffte ich mir theils aus dem hiesigen, theils aus dem Münchner Schlachthause. Die aus dem hiesigen Schlachthause stammenden Drüsen wurden direct nach dem Schlachten der der Thiere zur weiteren Verarbeitung verwendet, die aus München stammenden Drüsen wurden sofort nach dem Tödten der Thiere in Alkohol von 70 Proc. gelegt und dann nach Strassburg versandt.

Zur Fütterung wurden aus dem hiesigen Schlachthause sowohl Schafs- wie Kalbsschilddrüsen, aus dem Münchner ausschliesslich Schafsschilddrüsen benutzt.

Die Kalbsdrüsen erwiesen sich nicht weniger wirksam als die Schafsdrüsen, und es ist gewiss ein Irrthum, wenn man der Meinung ist, dass nur die Schafsdrüsen besonders wirksam seien.

---

1) Ewald u. Rockwell, Pflüger's Arch. Bd. XLVII.
Breisacher, C., Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1889.
Eiselsberg, A. v., Verh. der deut. Ges. f. Chir. XXII. Congress 1893.
Vgl. auch Dionys Hellin. Struma u. Schilddrüse. München 1893. S. 39 ff.
Horsley, V., Festschr. f. Rud. Virchow. Bd. I. 1891.
Moussu, Mém. de la Soc. de Biol. 1892.

Eine Schafsschilddrüse wiegt durchschnittlich 1,7 g, eine Kalbsschilddrüse 3,5 g.

Wenn auch meine Beobachtungen hauptsächlich auf die Veränderungen der Pulsfrequenz gerichtet waren, so traten doch dabei noch andere bemerkenswerthe Erscheinungen zu Tage, die an entsprechenden Stellen Erwähnung finden werden.

Die Versuche wurden so ausgeführt, dass die zu einer Kategorie gehörenden mehrmals und an verschiedenen Thierexemplaren wiederholt wurden. Zeigte sich ein Präparat unwirksam, so wurden an demselben Thiere Controlversuche mit Fütterung von rohen Schilddrüsen angestellt.

Zuerst wurden die Hunde direct mit frischer Schilddrüsensubstanz gefüttert, dann wurde die Wirksamkeit der möglichst von Fett und Bindegewebe frei präparirten Schilddrüsen geprüft, die 1—2 Tage in Alkohol von 95 Proc. gelegen hatten und darauf mit Wasser vollständig ausgelaugt waren. Der Alkohol, in dem die Drüsen gelegen hatten, wurde abdestillirt und der braun gefärbte Rückstand theils für sich allein, theils nach Entfernung des Fettes mit Aether durch Fütterung auf seine Wirksamkeit geprüft.

Beim Auftreten anhaltender Pulsfrequenzsteigerung wurde immer die Temperatur des Thieres gemessen, um sicher zu sein, dass kein Fieber vorliege. Auch die Zahl der Athemzüge wurde bestimmt, doch konnte ich fast nie irgend eine wesentliche Aenderung derselben wahrnehmen. In den ersten Tagen, wenn die Thiere an eine Pulsmessung noch nicht gewöhnt sind, bekommt man regelmässig zu hohe Zahlen. Um genaue Resultate zu erhalten, wurde stets so lange gewartet, bis die Pulszahlen des Thieres ein ziemlich constantes Niveau erreicht hatten. In jedem einzelnen Falle wurden daher die Zählungen so lange wiederholt, bis die beim Beginn der letzteren vorhandene Pulssteigerung vorüber, und die Frequenz eine constante geworden war. — Wo es nicht ausdrücklich angegeben ist, wurde weder Zucker noch Eiweiss im Harn gefunden.

Von den 6 Versuchen mit Fütterung von roher Schilddrüsensubstanz greife ich zwei heraus, mit dem Bemerken, dass die übrigen einen ganz analogen Verlauf aufweisen.

Versuch I. Hund von 5,5 kg Körpergewicht.

	Puls		Temperatur		Respiration		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	
12. Nov. 1895.	120	120	—	39,5	—	22	Bekam 150 g roh. Schilddr.
13. „	128	160	39,0	39,0	22	22	„ 70 „ „
14. „	160	160	39,0	39,2	24	24	„ 50 „ „

	Puls		Temperatur		Respiration		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	
15. Nov. 1895.	136	164	—	38,9	20	26	Bekam 200 g roh. Schilddr.
16. =	190	176	39,1	39,0	24	26	
17. =	178	160	—	—	19	—	
18. =	144	144	—	38,7	24	—	
19. =	130	124	—	—	—	24	
20. =	116	108	38,7	38,6	22	20	

Versuch II. Hund von 4,5 kg Körpergewicht.

	Puls		Bemerkungen	
	Vorm.	Nachm.		
22. Juni 1896	88	96	Bekam 210 g rohe Schilddr.	
23. = =	132	128	= 260 = =	
24. = =	136	144	= 180 = =	Erbrechen,
25. = =	160	158	= 310 = =	
26. = =	148	152	= 360 = =	Durchfall,
27. = =	136	172	—	
28. = =	152	—	— =	Appetitlosig-
29. = =	172	160	= 270 = =	keit,
30. = =	160	152	= 210 = =	Starker Durst.
1. Juli 1896	160	164	= 220 = =	
2. = =	160	160	= 280 = =	
3. = =	160	160	= 380 = =	
4. = =	156	160	—	
6. = =	128	132	= 170 = =	
7. = =	140	164	= 260 = =	
8. = =	160	164	= 280 = =	
9. = =	152	164	= 180 = =	
10. = =	156	140	= 330 = =	
11. = =	152	160		
13. = =	132	120		
14. = =	124	130		
15. = =	120	124		
16. = =	96	92		
17. = =	104	—		
18. = =	80	104		
20. = =	88	—		
21. = =	80	60		
22. = =	80	—		
23. = =	80	—		

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass gewöhnlich schon am 2. Tag eine geringe Pulssteigerung auftritt, die nacher oft wieder zurückgeht, um am fünften, selten erst am 6. Tag ihren Höhepunkt zu erreichen.

Ferner beobachtet man regelmässig ein allmähliches Herabsinken der Pulsschläge nach Aufhören der Schilddrüsenfütterung bis zu subnormalen Zahlen. Beides ist sehr lehrreich, denn das ist der gewöhnliche Gang, der sich bei allen anderen derartigen Versuchen wiederholt. Bei der Prüfung von Schilddrüsenpräparaten darf man

sich nicht auf einmalige Gaben beschränken, denn solche bleiben ohne jede bemerkenswerthe Wirkung auf den Puls.

Man kann, wie aus dem II. Versuch hervorgeht, auch bei andauernder Fütterung mit Schilddrüsen die Pulssteigerung gewöhnlich nicht über eine gewisse Grenze hinaus bringen.

Versuch III. Hund von 4 kg Körpergewicht.

Fütterung mit dem in Alkohol unlöslichen Theil, nach Ausziehen mit Alkohol von 95 Proc. und Verdunstenlassen des Alkohols aus dem Rückstand. Die tägliche Fütterung betrug ca. 25 g getrockneter Drüse. 1 g getrockneter Drüse entspricht etwa 4,5 g frischer Schilddrüse. Vor dem Versuch schwankte der Puls zwischen 92 und 98. Nach der 2. Fütterung stieg der Puls auf 152. Am 4. Tag betrug die Pulszahl 186 in der Minute. Nach Aussetzen der Fütterung sank der Puls auf 63 Schläge in der Minute herab.

Versuch IV und V.

Der in Alkohol unlösliche Theil wurde durch Trocknen vom Alkohol befreit und darauf mit Wasser etwa 3 mal binnen 24 Stunden ausgezogen. Der in Wasser unlösliche Theil wurde getrocknet, und damit wurden 2 Hunde gefüttert.

Bei dem einen von ihnen stieg der Puls am 4. Tage von 90 auf 143, am 6. Tage, nach etwa dreimal so starker Dosis (170 g trockener Drüse) wie zuvor (60 g) erreichte der Puls die Höhe von 190! Schlägen in der Minute.

In dem 2. Fall stieg der Puls in 3 Tagen (die Fütterung betru 60, 80 u. 150 g) von 62 auf 140! in der Minute.

Aus diesen 3 Versuchen geht hervor, dass der in kaltem Alkohol unlösliche Theil der Schilddrüse ebenso wirkt wie die rohe Schilddrüse.

Versuch VI.

Hund von 3,8 kg Körpergewicht. Fütterung mit roher Kalbsdrüse.

	Puls		Athmung		Temperatur		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	
15. Nov. 1895.	—	126	—	12	—	—	
16. " "	138	130	17	—	—	—	
18. " "	130	130	12	10	—	38,4	Bekam 150 g r. Schilddr.
19. " "	130	144	15	—	38,5	—	" 160 " "
20. " "	176	124	20	16	38,9	—	" 160 " " } Durchfall.
21. " "	138	146	16	15	38,6	—	" 160 " " } Durchfall.
22. " "	184	168	14	17	39,0	38,8	" 300 " " } Durchfall.
23. " "	184	220	13	17	39,3	39,2	Erbrechen.

	Puls		Athmung		Temperatur		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	Vorm.	Nachm.	
24. " "	kaum zählbar, etwa 250	—	13	—	38,8	—	Erbrechen.
25. " "	200	nicht zählbar	—	—	38.6	—	Reichlich Eiweiss im Urin.
26. " "	192	190	—	—	—	—	

Am 26. Nov. starker Durst. Beim Gehen schleppt das Thier die Hinterbeine nach; verweigert Schilddrüsen- und Fleischnahrung. Schon seit 23. Nov. zeigte der Hund Abneigung gegen Schilddrüsenfütterung. Im Urin reichlich Eiweiss, kein Zucker. In der Nacht vom 26. auf den 27. November verendet das Thier. Der Sectionsbefund ergab Folgendes:

Die Architectur der Milz etwas verwaschen. Beide Nieren gross, derb, Capsel leicht ablösbar; Vv. stellatae deutlich, Nierensubstanz dunkelroth: die Grenze zwischen Mark und Rinde deutlich, Rinde sehr breit, in derselben zahlreiche gelbe Streifen und Punkte. Leber ziemlich gross, von mittlerem Blutgehalt, saftarm, auf ihrer Oberfläche Zeichnung deutlich, auf dem Durchschnitt verwaschen, Consistenz brüchig, Farbe gelbroth. In der Gallenblase dunkle, flüssige Galle. Die Schleimhaut des Magens verdickt und mit schleimigen Massen bedeckt. Am Pylorustheil starke Röthung und Schwellung, so dass der centrale Theil in den peripheren invertirt zu sein scheint. Im Duodenum etwas gallig gefärbter Inhalt; in der Nähe der Valvula pylori, etwa 6 cm nach unten davon entfernt, befinden sich mehrere kleine, oberflächliche Substanzverluste. Je mehr nach dem Dickdarm zu, um so zahlreicher werden Ekchymosen sichtbar; an der Valvula Bauhini hören dieselben auf. Peritoneum nicht verändert. Schädel. Knochen mit der Dura nicht verwachsen. Dura zart durchsichtig. Bei Wegnahme des Schädeldaches erweist sich beim Druck auf das Gehirn dasselbe im Ganzen derb, elastisch. Hinten, dem IV. Ventrikel entsprechend, sieht man eine fast taubeneigrosse Cyste sich hervordrängen, nach deren Eröffnung sich ein Kaffeelöffel voll klarserösen Inhaltes entleert. Der Ventrikel selbst ziemlich weit. Windungen des sonst blassen Gehirnes etwas flach.

Anatomische Diagnose: Hydrocephalus internus, Gastro-enteritis acuta ulcerosa, Nephritis parenchymatosa acuta und trübe Schwellung der Leber und Milz.

Die mikroskopische Diagnose zeigte, dass es sich in der Niere hauptsächlich um Veränderungen in den gewundenen Kanälchen handelte.

Auch in diesem Falle trat zuerst, und zwar am 3. Tage eine Steigerung der Pulsfrequenz ein, worauf ein Sinken derselben auf das Normale stattfand, um von Neuem, wie gewöhnlich am 5. Tage,

in die Höhe zu steigen. Die Kalbsdrüsen, wie auch aus diesem Versuch hervorgeht, sind zum Mindesten ebenso wirksam wie die Hammeldrüsen.

In Bezug auf die Todesursache muss ich auf die Arbeiten von Rogowitsch, Stabel u. A. verweisen[1]). Die Lähmung der Hinterbeine ist bei Hunden ein nach Schilddrüsenexstirpation in der Regel auftretendes Symptom. Dass es auch bei Schilddrüseneinnahme auftritt — aus den weiter unten angeführten Versuchen geht hervor, dass es sich nicht um einen vereinzelten Fall handelt — dieser Umstand spricht auch dafür, dass die Symptome des Hypo- und Hyperthyreoidismus im grossen Ganzen mit einander übereinstimmen. Zugleich sieht man, dass die Stärke der Reaction bei den Thieren von individuellen Bedingungen abhängt und daher verschieden ist. Was die Veränderungen im Gehirn betrifft, so führt Stabel[2]) 4 Fälle von Geistesstörung bei Menschen nach Schilddrüsenfütterung an. Auch Bokai berichtet über einen ähnlichen Fall[3]). In England kamen, wenn ich nicht irre, 6 Todesfälle nach Schilddrüsenfütterung bei Menschen vor (keine Section!).[4]) Béclère ging ein Affe nach zehntägiger Fütterung mit Schilddrüse zu Grunde.[5]) Vergl. auch die Versuche von Canter[6]). Auch die Gastro-enteritis und Nephritis sind hier sehr bezeichnende Symptome, da sie neulich von mehreren Autoren[7]) auch nach Schilddrüsenexstirpation beobachtet wurden und somit noch mehr auf die Aehnlichkeit des Hypo- und Hyperthyreoidismus hinweisen.

1) Vergl. meine Monographie S. 36.
Rosenthal, Arch. des Sc. biol. des St. Petersb. III, 1. p. 53. 1894.
2) Berl. klin. Woch. 1896. 3. Febr.
3) Donath, Virchow's Arch. Bd. CXLIV. Suppl.
4) Vergl. auch Foulis in Schmid's Jahresb. Bd. CCXLI.
5) Gaz. méd. de Paris 1894. No. 42.
6) Ref. Schmid's Jahresb. Bd. CCXLVII. S. 22.
7) Vergl. Blumreich u. Jakoby. Pflüger's Arch. f. die ges. Physiol. 1896.
Hofmeier, Deut. med. Woch. 1896.
Donath; Notkin in Virchow's Arch. f. path. Anat. Suppl.-Bd. CXLIV.
Sciolla, Gaz. degli Osped. XV. 102. 1894. Ref. in Schmid's Jahresb. Bd. CCXLVII.
Rosenthal, l. c.
Béclère, l. c.
Laache, Deut. med. Woch. 1893. Nr. 11.
Külz u. Falkenberg, Cong. f. innere Med. Wiesbaden 1891.
Bormann, Wien. med. Blätter. 1896.
Schwarz, H., Exper. zur Frage der Folgen der Schilddrüsenexstirp. Diss. Dorpat 1888.
Dominicis, Wien. med. Woch. 1895.

Versuch VII.

Der wässrige Auszug der mit Alkohol entfetteten Drüsen (vergl. Versuch III) wurde bei 3 Versuchen verwendet, die alle das gleiche Resultat gaben, und von denen ich hier einen anführe.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
6. Januar 1896.	—	96	
7. = =	86	85	
8. = =	90	78	
9. = =	—	96	Bekam Nachm. wässr. Auszug v. 60g tr. Drüse.
10. = =	88	—	= = 80 =
11. = =	80	75	= = 150 =
12. = =	90	90	= = 150 =
13. = =	98	74	= = 200 =
14. = =	80	84	
15. = =	80	76	
16. = =	—	86	
17. = =	—	76	
18. = =	—	82	

Man sieht also, dass die Wasserextracte gar nicht wirksam sind. Trotz der grossen Mengen von Schilddrüsen, die angewendet wurden (bei einem Versuch 430 g getrockneter Drüse — etwa 1000 Stück frischer Drüsen entsprechend, bei einem 2. Versuch 640 g trockener Substanz, was etwa 1400 frischen Drüsenlappen entspricht), hatte der wäserige Auszug dennoch keinerlei Wirkung gehabt.

Die alkoholische Lösung (vgl. Versuch III) wurde der Destillation. unterworfen, der dabei zurückgebliebene bräunliche Rückstand mit Aether behandelt; es bildeten sich dabei 2 Schichten — eine wässrige und eine ätherlösliche. Nach Entfernung des Alkohols und Aethers wurden mit beiden Portionen einzeln die Thiere gefüttert.

Versuch VIII.

Fütterung mit wässriger Lösung des alkoholischen Extractes.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
16. December 1895.	—	80	1. Fütterung.
17. = =	78	80	2. =
18. = =	82	82	3. =
19. = =	80	82	
20. = =	80	75	4. =
21. = =	76	86	5. =
22. = =	82	—	

Bei diesem Versuch wurden etwa 1400 Drüsen verwendet. Trotzdem war keine Wirkung zu constatiren.

Versuch IX.

Fütterung mit dem Rückstand aus der ätherischen Lösung von alkoholischem Extract. Von zwei Versuchen führe ich nur einen an.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
1. December 1895.	88	—	
2. „ „	84	73	
3. „ „	78	77	1. Fütterung.
4. „ „	89	92	2. „
5. „ „	90	90	3. „
6. „ „	92	78	4. „
7. „ „	82	80	5. „
8. „ „	80	80	

Diese Versuche zeigen uns, dass die in *Aether löslichen Bestandtheile* der Schilddrüsensubstanz *ganz unwirksam sind*, und somit ist überhaupt die wirksame Substanz in dem in kaltem Alkohol löslichen Theil nicht enthalten. Dass aber gleichzeitig durch die Alkoholextraction die wirksame Substanz nicht zerstört wurde, bewiesen uns die Versuche mit zurückgebliebenen trockenen Rückständen, wie oben angegeben.

Versuch X.

Fütterung mit *gekochter* Schilddrüse. Hund von 6 kg Körpergewicht.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
7. Januar 1896.	120	126	
8. „ „	125	112	Bekam 48 Drüsen.
9. „ „	110	110	„ 70 „
10. „ „	—	170	„ 120 „
11. „ „	168	162	
12. „ „	152	—	
13. „ „	176	148	„ 24 „
14. „ „	—	174	„ 56 „
15. „ „	166	168	„ 44 „
16. „ „	170	170	„ 40 „
17. „ „	170	167	„ 30 „
18. „ „	—	160	
20. „ „	156	162	
21. „ „	—	144	
22. „ „	120	116	
23. „ „	116	108	
24. „ „	—	105	
25. „ „	—	96	
„ „			

Aus diesem Versuch sehen wir, dass auch die *gekochte Drüse pulssteigernd wirkt.*

Versuch XI.

Der nach Ausziehen mit Alkohol und darauf mit Wasser zurückgebliebene Rückstand wurde mit Alkali (Kalilauge oder NH_3) mehrmals extrahirt, die auf diese Weise erhaltene Lösung filtrirt und mit Essigsäure versetzt. Es bildete sich ein Niederschlag von grauweisser Farbe, der durch Filtriren und nachträgliches Auswaschen mit Wasser auf dem Filter oder mit Hülfe der Centrifuge bis zum Verschwinden der sauren Reaction von überschüssiger Essigsäure befreit wurde. Dieser Niederschlag war löslich in Alkalien und konnte aus diesen Lösungen wieder durch Essigsäure oder Mineralsäuren gefällt werden. Zum Versuch wurden 700 Kalbs- und 800 Hammelschilddrüsen benutzt.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
21. Januar 1896.	—	105	
22. " "	80	78	
23. " "	—	85	
24. " "	100	89	1. Fütterung.
25. " "	112	101	2. "
26. " "	132	130	3. " Abneig. d. Hund. geg. Drüsenf.
27. " "	168	154	4. " Durchfall.
28. " "	136	160	5. " Durchfall.
29. " "	140	—	
31. " "	—	120	
1. Februar 1896.	108	108	
2. " "	106	90	
3. " "	74	68	
4. " "	70	70	
5. " "	—	62	
8. " "	—	72	
9. " "	50	52	
10. " "	—	60	
11. " "	50	48	

Wir sehen also, dass der wirksame Körper in Alkalien löslich ist.

Versuch XII.

Derselbe Hund wie beim 5. Versuch.

Die Drüsen wurden mit Alkohol, dann mit Wasser ausgezogen und der zurückgebliebene Theil mit ganz schwacher Salzsäure behandelt. Die so erhaltene Lösung wurde mit Phosphorwolframsäure versetzt und der auf diese Weise entstandene reichliche Niederschlag nach der bekannten Methode mit Aetzbaryt behandelt, darauf durch Filtration von Phosphorwolframsäure befreit. Das Filtrat wurde durch CO_2 von Ba befreit und nach Neutralisation mit H_2SO_4 auf dem Wasserbade vorsichtig erwärmt, wobei von Zeit zu Zeit die Reaction geprüft und nachträglich, wenn es sich nöthig erwies, corrigirt wurde. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wurde zur Fütterung verwendet.

Es wurden zu diesem Versuch 1200 Schafs-- und 500 Kalbsdrüsen benutzt.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
11. Februar 1896.	70	60	1. Fütterung.
12. " "	66	68	2. "
13. " "	84	70	3. "
14. " "	75	64	4. "
15. " "	72	70	5. "
16. " "	60	58	
18. " "	—	62	
19. " "	60	56	
20. " "	—	72	
21. " "	60	56	
22. " "	—	60	

Versuch XIII.

Der nach dem Auswaschen mit Alkohol, H_2O, HCl und NH_3 zurückgebliebene Theil der Schilddrüsen wurde zu dem folgenden Versuch verwendet. Der beim vorigen Versuch benutzte HCl-lösliche Theil erwies sich als ganz unwirksam, und es lag daher die Frage vor, ob die wirksame Substanz durch HCl zerstört wurde oder in dem Rückstand enthalten war.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
9. Februar 1896.	112	110	
10. " "	—	116	
11. " "	102	100	1. Fütterung.
12. " "	124	148	2. "
13. " "	164	166	3. " Temp. im Rectum 39,0°.
14. " "	164	168	4. "
15. " "	158	176	
16. " "	156	150	
17. " "	—	132	
18. " "	100	90	
19. " "	92	96	
21. " "	—	92	
22. " "	—	84	

Durch Salzsäure wird also die wirksame Substanz nicht zerstört.

Versuch XIV.

Verdauung mit künstlichem Magensaft. Die Menge der dazu benutzten Schilddrüsen betrug 700 Kalbs- und 500 Hammelschilddrüsen.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
26. Februar 1896.	80	74	
27. " "	80	82	1. Fütterung.
28. " "	80	80	2. "
29. " "	—	128	3. "
1. März 1896.	158	148	4. "
2. " "	168	160	
3. " "	—	146	
5. " "	—	82	
6. " "	78	76	

Versuch XV. Hund von 4,5 kg Körpergewicht.

Künstliche Magenverdauung. Die fein zerriebenen Drüsen wurden nach Alkoholextraction durch Verdunsten von demselben befreit und portionsweise mit künstlichem Magensaft (2—3 pro mille HCl) im Brutschrank unter Beobachtung fäulnisswidriger Cautelen 2—4 Tage lang, unter häufigem Umrühren, stehen gelassen. Dabei ging der grösste Theil der Schilddrüsensubstanz in Lösung, und der zurückgebliebene feinflockige Niederschlag wurde theils auf dem Filter, theils mit Hülfe der Centrifuge von HCl befreit und darauf mit Wasser und Alkohol ausgewaschen. Dieser Niederschlag löste sich in Alkalien und wurde daraus wieder durch Säuren gefällt. Der Niederschlag wurde geprüft. Es wurden ca. 800 Hammeldrüsen verwendet.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
18. März 1896.	80	78	
19. " "	72	70	
20. " "	72	—	
21. " "	62	—	
22. " "	84	84	
23. " "	90	80	1. Fütterung.
24. " "	86	82	2. "
25. " "	90	80	3. "
26. " "	94	92	4. "
27. " "	136	128	5. " Vorm. wurde der H. in folg.
28. " "	136	124	Zustande gef.: Allgem. Schwäche u. Mattig-
29. " "	116	114	keit. Der Hund kann nicht gehen, seine
30. " "	108	100	Hinterbeine sind paretisch. In der verg.
31. " "	80	—	Nacht hat er gebrochen. Doch am Nachm.
			hat sich der Hund wieder erholt.

Bei diesem Versuch war die Reaction des Thieres sehr merkwürdig. Die Pulssteigerung trat wie gewöhnlich am 5. Tage, doch etwas unvermittelt auf, und nur beim nachträglichen Sinken der Pulszahl war der allmähliche Uebergang zu beachten. Sehr charakteristisch war die zum zweiten Male bei unseren Versuchen aufge-

tretene Parese der Hinterbeine, wie sie auch nach Schilddrüsenexstirpation vorübergehend, intermittirend auftritt und von mehreren Autoren[1]) beschrieben wurde, manchmal aber dauernd bis zum Tode des Thieres bleibt.

Versuch XVI. Magenverdauung.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
7. Juni 1896.	107	104	
8. „ „	120	132	1. Fütterung.
9. „ „	110	114	2. „
10. „ „	114	128	3. „
11. „ „	168	140	4. „
12. „ „	132	142	5. „
13. „ „	144	140	
14. „ „	136	146	
16. „ „	120	120	
17. „ „	80	104	
18. „ „	110	—	
19. „ „	104	104	

Versuch XVII.

Die durch Magenverdauung gewonnene Substanz wurde in Alkali gelöst und mit Alkohol aus der alkalischen Lösung gefällt, um die in alkalischem Alkohol löslichen Eiweissstoffe zu entfernen. Die Pulszahl vor dem Versuch schwankte zwischen 80 und 88 Schlägen in der Minute.

	Puls		Bemerkungen
	Vorm.	Nachm.	
27. Juli 1896.	80	96	1. Fütterung.
28. „ „	80	114	2. „
29. „ „	120	140	3. „
30. „ „	120	132	4. „
31. „ „	128	130	
1. Aug. 1896.	128	—	
3. „ „	116	120	
4. „ „	112	112	
5. „ „	88	102	

Die durch Verdauung gewonnene Substanz unterschied sich von der ohne Verdauung erhaltenen dadurch, dass sie in Wasser merklich löslich war, und dass man beim Versuch, die Säure durch Auswaschen wegzuschaffen, nur bis zu einer gewissen Grenze gehen konnte, weil bei schwach saurer Reaction die Substanz sich zum Theil in Wasser löste.

1) Roos, Gottlieb, Hofmeier u. A.

Die so erhaltene Substanz gab die Biuretreaction erst beim Erwärmen. Die Versuche, einen jodhaltigen Kern aus diesem Körper von den Biuretreaction gebenden Stoffen zu trennen, durch wiederholte, auch fractionirte Alkoholfällung in alkalischer oder in saurer Lösung, durch $CuSO_4$ (nach der von Schmiedeberg zur Entfernung von Eiweiss beschriebenen Methode), durch Salze, durch Pankreasverdauung u. s. w. — misslangen. Bei Behandlung mit Kalkmilch löste sich der jodhaltige Körper in derselben. Das Jod ist also sehr fest an einen Körper, der zu den Eiweissderivaten gerechnet werden kann, gebunden. Der jodhaltige Körper ist sehr beständig, da er trotz der vielen, mit ihm vorgenommenen Proceduren unzersetzt blieb. Weder Säuren, noch Alkalien, noch Erhitzen (auf 100°) wirken zersetzend auf ihn.

Nun prüfte ich das Verhalten des *künstlich* von mir dargestellten *Jodalbumins* und *Jodnucleoalbumins*, welches ich aus dem aus der Milz erhaltenen Nucleoalbumin durch Einwirkung von Jod erhalten habe. Drei Fütterungsversuche an Hunden zeigten bald, dass diese Körper nicht im geringsten auf den Puls einwirkten und sonst auch keine pathologischen Erscheinungen bei den Hunden hervorriefen, obwohl ihr Jodgehalt sehr gross war — bei weitem grösser als in den Schilddrüsen.

Trotzdem die Versuche an zwei Hunden angestellt wurden, habe ich, um den Einwand, dass die Hunde vielleicht unempfindlich gewesen wären, auszuschliessen, noch zur Controle eine Fütterung mit rohen Schilddrüsen vorgenommen, und da zeigte es sich, dass diese äusserst wirksam waren. Nicht nur eine Steigerung der Pulsfrequenz trat ein, sondern auch starker Durchfall und Erbrechen begleiteten dieselbe.

Bei meinen Versuchen habe ich insgesammt ca. 18000 Drüsen verwendet. Ausser den hier angeführten wurden noch viele andere Controlversuche angestellt. Die Annahme, dass die Vergiftungserscheinungen nur die Folge von Einnahme fauler Schilddrüsen seien[1]), hat sich als unrichtig erwiesen.

Auf einem ganz anderen Wege, nämlich auf dem Wege der physiologischen Analyse, aber noch bevor Baumann seine epochemachende Entdeckung des Jods im thierischen Organismus publicirte, habe ich einen mit dem Baumann'schen Körper, wie es scheint,

1) Lanz (Corresp.-Bl. f. Schw. Aerzte 1895) u. A.

identischen dargestellt. Der Weg, den Baumann wählte, war ein deductiver, der meine — ein analytischer, und die Resultate decken sich gegenseitig — ein Beweis für die Richtigkeit des Schlusses.

Was die physiologischen Eigenschaften dieses Körpers anbelangt, so scheint er, entgegen den Angaben anderer Autoren, auf die Körpertemperatur gar keine Wirkung, auf die Zahl der Respirationen kaum irgend einen Einfluss auszuüben.

Auffallend ist es, dass bei *einmaliger* Anwendung, *sogar in sehr grossen Dosen*, sich *kaum* irgend *welche Folgen* wahrnehmen lassen.

Sehr bezeichnend ist der Umstand, dass die Lähmungserscheinungen, sowie Darm- und Nierenstörungen sowohl nach Exstirpation der Schilddrüse wie nach Darreichung von Schilddrüsensubstanz hervorgerufen werden können.

Von einer sog. antitoxischen Wirkung der Schilddrüse kann also keine Rede sein. Stoffe, deren Fehlen oder Ueberfluss im Körper *dieselben* Symptome hervorrufen, kennen wir nicht. Um einen Fermentkörper handelt es sich, wie meine Versuche gezeigt haben, jedenfalls nicht.

Von anderen sehr charakteristisch pulsbeschleunigend wirkenden Mitteln kennen wir kaum welche. Das Atropin wirkt stark pulsbeschleunigend, doch tritt die Pulsacceleration sofort nach Application des Mittels auf; Digitalis wirkt cumulativ, aber nicht pulsfrequenzsteigernd.

Was die Ursache dieser Pulsbeschleunigung betrifft, so mag auf die Analogie mit Pulsacceleration beim Brechact hingewiesen werden. Aus den Untersuchungen von Ackermann[1]) wissen wir, dass jeder Eintritt von Brechbewegungen eine bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz zur Folge hat. Beim Apomorphin konnte Harnack[2]) feststellen, dass diese Beschleunigung der Herzaction einer Reizung des herzbeschleunigenden Apparates und nicht einem Nachlass des Vagustonus ihre Entstehung verdankt; auf welche Weise aber der Brechact eine Erregung der herzbeschleunigenden Fasern hervorruft — ob sie direct von ihrem Centrum aus oder auf reflectorischem Wege diese Reizung erfahren —, diese Frage lässt Harnack unentschieden. So viel ist aber sicher, dass die Beschleunigung der Puls-

1) Beobachtung über einige physiol. Wirkungen der wichtigsten Emetica. Rostock 1856. Siehe auch N. Siebert: Untersuch. über die physiol. Wirk. des Apomorphins. Inaug. Diss. Dorpat 1871 und Wagner's Arch. f. Heilk. XII. 1871. S. 522 ff.

2) Ueber die Wirkung des Apomorphins. Arch. f. experim. Pharm. u. Path. Bd. II. S. 254.

frequenz bei Eintritt des Erbrechens von einer Steigerung des Blutdruckes nicht gefolgt ist.[1]) Auch bei der Pulsacceleration nach Schilddrüseneinnahme tritt, wie die Untersuchungen von Haškovec[2]) u. A. gezeigt haben, jedenfalls keine Blutdrucksteigerung ein. Ob die Pulsbeschleunigung bei unseren Versuchen vom herzhemmenden oder herzbeschleunigenden Apparat abhängt — diese Frage lassen wir vorläufig dahingestellt, indem wir nur auf die Thatsache der Analogie mit dem Brechact hinweisen.

Wer weiss, ob die sogen. *functionellen Tachycardien* manchmal nicht auf Störungen in der Schilddrüsenfunction beruhen mögen, und ob nicht ein Theil der sogen. Autointoxicationen seine Entstehung ebenfalls dieser Drüse verdankt?

Therapeutisch könnte man vielleicht die Schilddrüse bei *functionellen Bradycardien* und bei *Lebererkrankungen*, bei denen der Puls sehr langsam ist, anwenden; bei letzteren umsomehr, als neulich Blumreich u. Jacoby[3]) auf die auffallende gegenseitige Abhängigkeit von Gallenabsonderung und Schilddrüsenfunction aufmerksam gemacht haben.

Als sogen. Antidot, ausser bei Myxödem, würde die Schilddrüse kaum zu verwenden sein, jedenfalls nicht bei acuten Vergiftungen, was aus ihrer langsam eintretenden Wirkung hervorgeht. Und was die Anwendung betrifft, so muss man sich an den Grundsatz halten: **kleine, aber häufige Dosen, statt grosser einmaliger.**

---

1) Schmiedeberg, Ueber die Innervationsverhältnisse des Hundeherzens. Bericht d. kgl. sächs. Ges. d. Wissenschaften. 1871.

2) Wien. Med. Blätter. 1896.

3) Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1896.

VIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

131. Ein Beitrag zur Kenntniss des salzsauren Hämins.

Von

Max Rosenfeld,
approb. Arzt aus Königsberg (Ostpreussen).

Aus der grossen Zahl der Arbeiten, welche zu dem Thema meiner Arbeit in Beziehung stehen, brauche ich an dieser Stelle nur jene neueren zu erwähnen, an welche meine Untersuchungen direct anknüpfen, und deren Kenntniss zum Verständniss des Folgenden unerlässlich ist. Auch erscheint es mir nothwendig, die verschiedenen Methoden der Hämindarstellung kurz anzuführen, da ich auf dieselben später Bezug nehme.

Teichmann war bekanntlich der Erste, dem es gelang, aus Blut durch starke Essigsäure unter Zusatz von Kochsalz eine eisenhaltige, krystallinische Substanz zu erhalten: Die Teichmann'schen Häminkrystalle.

Die Gegenwart von löslichen Chloriden ist zur Bildung der Krystalle unerlässlich. Die Essigsäure ist, wie Teichmann angab, ersetzlich durch jede andere organische Säure, was jedoch von Anderen bestritten wird.

Hoppe-Seyler stellte nach einer modificirten Teichmann-schen Methode grössere Mengen von Krystallen dar und konnte als erster eine Analyse des Hämins geben. Er gelangte zu der Formel $C_{34}H_{35}N_4FeO_5$ für dasselbe.

Sodann nahmen Nencki und Sieber[1]) die Untersuchungen über die Darstellung und Zusammensetzung des Hämins auf und gaben ein neues Darstellungsverfahren an, das im wesentlichen darauf beruhte, dass sie Blut mit einer 4 proc. Kochsalzlösung gemischt 24 bis 28 Stunden stehen liessen, während welcher Zeit sich die Blutkörperchen abgesetzt hatten, den Blutkörperbrei mit 90 proc. Alkohol zur festen Gerinnung brachten und aus dem so erhaltenen feuchten

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XVIII. S. 401 u. Bd. XX. S. 325.

Blutpulver, welches bei 110° getrocknet nur 34—37 Proc. festen Rückstand enthalten darf, mittelst Amylalkohol und concentrirter Salzsäure das salzsaure Hämin auszogen, indem sie das Gemisch 7—10 Minuten im Sieden erhielten.

Aus den Analysen der so dargestellten Krystalle berechneten sie die Formel $C_{32}H_{30}N_4FeO_3$. Die verschiedenen Blutarten ergaben dieselbe Zusammensetzung des Hämins. Küster[1]) bestätigte die Resultate Nencki's. Er modificirte seine Methode zur besseren Ausbeute des Blutpulvers. Von Cloetta[2]) wurde eine andere Darstellungsmethode ausgearbeitet, welche wesentlich andere Resultate in Bezug auf die Zusammensetzung des Hämins gab. Die Methode unterschied sich sowohl in der Darstellung des Blutpulvers, wie in der Extraction des Hämins.

Das Blut wurde mit 2proc. Glaubersalzlösung gemischt und centrifugirt. Aus dem trocknen, pulverisirten Blutpulver wurde das Hämin mittelst 96proc. Aethylalkohol, dem einige Tropfen concentrirte Schwefelsäure zugesetzt war, ausgezogen. Dabei wurde das Gemisch nur gelinde erwärmt. Das Wesentliche des Verfahrens von Cloetta bestand aber darin, dass es ihm zuerst gelang, das Hämin umzukrystallisiren. Die Formel dieses umkrystallisirten Hämins ist nach Cloetta's Angaben: $C_{30}H_{34}N_3FeO_3$.

Cloetta erhielt also ein stickstoffärmeres und eisenreicheres Präparat als Nencki. Dass das eisenreichere Präparat auch das ursprünglichere ist, kann man wohl von vornherein annehmen. Denn das Eisen ist bekanntlich in dem Hämin nicht sehr fest gebunden; es kann vielmehr durch Mineralsäuren daraus ziemlich leicht abgespalten werden. Die Eisenabspaltung bei der Methode Nencki's ist aber immerhin möglich. Unerklärt bleibt zunächst die Differenz im Stickstoffgehalt.

Meine Aufgabe war es nun, zunächst den Grund aufzusuchen, weshalb die Zusammensetzung des Cloetta'schen Hämins so wesentlich von der des Nencki'schen abweicht. Ich stellte nun zunächst nach dem Verfahren von Cloetta Krystalle aus Pferdeblut dar, um darüber ins Klare zu kommen, ob sie die gleiche Zusammensetzung haben, wie die von Cloetta aus Rinderblut erhaltenen. Die so gewonnenen Krystalle wurden in der Kälte umkrystallisirt, gewaschen, bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. In dem physikalischen und mikroskopischen Verhalten war zwischen den aus Pferdeblut erhaltenen Krystallen und denen aus Rinderblut kein Unterschied zu er-

1) Beiträge zur Kenntniss des Hämatins. Tübingen 1896.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 349. 1895.

kennen. Die Elementaranalysen dieses Hämins aus Pferdeblut ergaben folgende Resultate:

Eisenbestimmung.

Präparat I.

0,1607 g salzsauren Hämins gaben

0,0225 Fe_2O_3 = 0,01575 Fe = 9,80 Proc. Fe.

Präparat II.

0,1905 g salzsauren Hämins gaben

0,0266 Fe_2O_3 = 0,01862 Fe = 9,77 Proc. Fe.

Stickstoffbestimmung.

Dieselbe wurde nach Kjeldahl ausgeführt.

Präparat I.

0,20075 g salzsauren Hämins gaben 0,01486 N = 7,40 Proc. N.

Präparat II.

0,2102 g salzsauren Hämins gaben 0,0155 N = 7,37 Proc. N.

Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung.

Die Substanz wird im offenen Rohre im Sauerstoffstrome mit Bleichromat verbrannt.

Präparat I.

0,1825 g salzsauren Hämins gaben

0,4232 CO_2 = 0,1154 C = 63,2 Proc. C

und 0,0937 H_2O = 0,0104 H = 5,71 „ H.

Präparat II.

0,2024 g salzsauren Hämins gaben

0,4694 CO_2 = 0,1280 C = 63,24 Proc. C

und 0,1012 H_2O = 0,01122 H = 5,54 „ H.

Es wurden also gefunden:

	I	II	Mittel	Gefunden von Cloetta
C	63,20	63,24	63,22	63,20
H	5,71	5,54	5,68	6,31
N	7,40	7,37	7,38	7,34
Fe	9,80	9,77	9,78	9,84

Diese Procentzahlen zeigen, dass das von mir aus Pferdeblut dargestellte salzsaure Hämin, abgesehen davon, dass ich in allen Analysen ungefähr ½ Proc. Wasserstoff weniger erhalten habe, dieselbe Zusammensetzung hat wie das von Cloetta aus Rinderblut dargestellte. Da auch Nencki nach seiner Methode aus beiden Blutarten das gleiche Product erhält, so folgt daraus, dass die Unterschiede in der Zusammensetzung des amylalkoholhaltigen Nencki'schen

Hämins und des Cloetta'schen umkrystallisirten von der Methode der Darstellung abhängig sind.

Ich stellte mir nun nach der Methode Nencki's aus Rinderblut salzsaures Hämin dar und folgte in allen Punkten genau seinen Angaben. Nur bei der Bereitung des Blutpulvers erlaubte ich mir eine Abweichung. Ich stellte dasselbe mittelst Centrifugirens nach vorherigem Verdünnen mit Glaubersalzlösung von 2 Proc. dar, liess es aber nicht eintrocknen, sondern richtete es so ein, dass der Feuchtigkeitsgehalt 60—62 Proc. betrug, wie es Nencki verlangt. Die daraus mittelst Amylalkohol gewonnenen Krystalle wurden mit Alkohol, Aether, Wasser gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Von diesem Präparat machte ich Eisen- und Stickstoffbestimmung. Denn darauf kam es für die vorliegende Frage allein an. Die Analysen ergaben folgende Werthe:

Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

0,3525 g Substanz gaben 0,02615 N = 7,42 Proc. N
0,2440 g „ „ 0,0183 N = 7,50 „ N.

Eisenbestimmung.

0,3165 g Substanz gaben 0,0395 Fe_2O_3 = 0,02765 Fe = 8,76 Proc. Fe.

Vergleichen wir diese Zahlen mit den von Nencki gefundenen, so haben wir:

		Nach Nencki
N	7,42—7,50	9,06
Fe	8,76	8,84

Es ergab sich also das bemerkenswerthe Resultat, dass der Stickstoffgehalt dieser amylalkoholhaltigen Krystalle um circa 1,5 Proc. geringer ist, als Nencki ihn gefunden. Um mich selbst darauf hin zu controlliren, ob ich die Methode Nencki's richtig gehandhabt, stellte ich nun auch das Blutpulver genau nach Nencki ohne Centrifugiren mit 4 proc. Kochsalzlösung dar. Diese Eisen- und Stickstoffbestimmung ergab Resultate, die mit denen Nencki's übereinstimmten. Ich fand 9,1—9,3 Proc. Stickstoff und 8,7—8,8 Proc. Eisen. Die Herstellung des Blutpulvers scheint also auf die Zusammensetzung des aus ihm erhaltenen Productes einen wesentlichen Einfluss zu haben. Ich combinirte nun die Methode von Nencki und Cloetta derartig, dass ich aus Nencki'schem Blutpulver das Hämin mittelst schwefelsäurehaltigem Alkohol auszog. Es liess sich erwarten, dass dadurch die Procentzahlen Cloetta's ebenfalls beeinflusst werden würden. Die Analyse bestätigte die Erwartung.

Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

0,3124 g der Substanz gaben 0,028605 N = 9,15 Proc. N
0,2805 g „ „ „ 0,02567 N = 8,78 „ N.

Eisenbestimmung.

0,1712 g der Substanz gaben
0,0220 Fe_2O_3 = 0,01540 Fe = 8,99 Proc. Fe.

Es wurden also nach der Cloetta'schen Methode erhalten, von mir aus Blutpulver nach Nencki (A) und von Cloetta aus Blutkörperchen, die in der Centrifuge mit Glaubersalzlösung gewaschen waren (B):

	A	B
N	9,15—8,78	7,34
Fe	8,99	9,84

Dieses Resultat berechtigt zu dem Schlusse, dass bei der Darstellung des Blutpulvers nach Nencki dem Hämin eine stickstoffreiche Substanz beigemengt ist. Ferner ist die Möglichkeit, dass bei der Darstellung des Hämins nach Cloetta die Abspaltung einer stickstoffhaltigen Atomgruppe eingetreten sei, ausgeschlossen. Dieses beweisen gerade die zuletzt angeführten Analysen der durch Combination beider Methoden dargestellten Präparate. Cloetta vermuthete bei seinen Untersuchungen in dem Nencki'schen Hämin einen Gehalt an Xanthin. In einem käuflichen Präparat, welches mit Amylalkohol und concentrirter Salzsäure dargestellt war, liess sich eine ansehnliche Menge Xanthin nachweisen. In einem selbst hergestellten Präparate von salzsaurem Hämin (nach Nencki) gelang der Nachweis des Xanthins nicht. Auch in dem von mir nach Nencki's Angaben hergestellten Hämin konnte Prof. Schmiedeberg Xanthin nicht nachweisen. Da aber das stickstoffreichere Hämin aus den mit Kochsalzlösung ungenügend gewaschenen Blutkörperchen stammte, so war es nicht unwahrscheinlich, dass ihm eine aus den farblosen Blutkörperchen stammende nucleïnartige Substanz beigemengt war. Ich machte daher den Versuch, ob sich in diesem Hämin Phosphorsäure nachweisen liess. Die Phosphorbestimmung habe ich zunächst nur qualitativ ausgeführt, und zwar folgendermaassen. Eine Menge von 0,2—0,4 g Nencki'schen Hämins wurde im Tiegel mit dem Oxydationsgemisch (9 Theile Na_2CO_3, 1 Theil $NaNO_3$) verbrannt. Der Rückstand wurde auf ein Filter gebracht und so lange mit Wasser gewaschen, bis ein Tropfen des Filtrates neutrale Reaction gab. Die stark alkalische Flüssigkeit wurde nun mit Salpetersäure bis zur deutlich sauren Reaction angesäuert und auf dem Wasserbade auf ein möglichst kleines Volumen eingeengt. Dann wurde frisch bereitete

Lösung von molybdänsaurem Ammon im Ueberschuss zugesetzt und das Gemisch in gelinder Wärme einige Stunden stehen gelassen. An den Wänden und am Boden des Gefässes hatte sich dann stets ein reichlicher, krystallinischer, gelber Niederschlag gebildet, so dass der Gehalt der Substanz an Phosphorsäure als erheblich bezeichnet werden muss. Die Anwesenheit von Phosphor in dem Nencki'schen Hämin beweist also, dass aus den nur durch Absetzen in Kochsalzlösung erhaltenen Blutkörperchen ein reines Hämin nicht erhalten wird. Ob die phosphorhaltige Substanz in der That Nucleïn ist, muss ich vorläufig dahingestellt sein lassen.

Ich untersuchte ferner Hämin, welches aus centrifugirtem Pferdeblut mit schwefelsäurehaltigem Alkohol erhalten und unkrystallisirt war, auf seinen Gehalt an Phosphor. Es ergab sich hierbei, dass nach Zusatz von molybdänsaurem Ammon das Filtrat nur eine ganz leichte Gelbfärbung annahm, dass es aber nie zu der Abscheidung eines gelben krystallinischen Niederschlages kam.

Das Cloetta'sche Hämin erwies sich also als frei von Phosphor, was ein neuer Beweis für die Reinheit des Präparates ist.

Ich unternahm es nun, eine Methode für die Reindarstellung des Hämins zu gewinnen, welche sich von jedem energischen Eingriff, der die Constitution des Hämins schädigen konnte, fern hielt. Ich konnte hoffen, vielleicht auf diesem Wege zu einem endgültigen Resultat über die Zusammensetzung dieses Körpers zu gelangen. Nencki's Verfahren muss entschieden als ein eingreifendes bezeichnet werden. Ich suchte auch die von Cloetta angewandte Schwefelsäure, sowie das Erwärmen des Blutpulvers mit dem sauren Alkohol zu vermeiden. Nach mancherlei Versuchen erwies sich der Ersatz der Schwefelsäure durch Oxalsäure als am zweckmässigsten. Anfangs nahm ich die Extraction des Blutpulvers bei Siedehitze vor, dann bei gelinder Wärme, bis ich mich davon überzeugte, dass ein Erwärmen überhaupt unnöthig ist. Auch zur Erlangung einer grösseren Ausbeute an Krystallen ist das Erwärmen nicht erforderlich; man muss nur eine genügende Menge von concentrirter Oxalsäurelösung zusetzen. Geschah das Extrahiren unter Erwärmen, so fand sich beim Stehenlassen des Auszuges stets ein nicht unbeträchtlicher Bodensatz, was bei der Extraction ohne Erwärmen nicht oder nur in sehr geringem Masse beobachtet wurde.

Die Ausführung der Methode, wie sie jetzt im Laboratorium stets gehandhabt wird, gestaltet sich in ihren einzelnen Theilen folgendermassen.

Frisches Rinderblut wird unmittelbar, nachdem es dem Thier-

körper entnommen ist, defibrinirt, filtrirt, mit dem 3fachen Volumen einer Glaubersalzlösung von 2 Proc. versetzt und centrifugirt. Dieses ist mit einer ohne Erschütterungen arbeitenden Centrifuge bei 2000 bis 2200 Umdrehungen in der Minute innerhalb 1—1¼ Stunden erreicht. Das Serum muss ganz klar und nur schwach roth gefärbt erscheinen. Es wird aus den Cylindern der Centrifuge abgehebert, neue Salzlösung eingefüllt, der Blutkörperbrei nochmals durchgeschüttelt und von Neuem centrifugirt.

Die gewaschenen Blutkörperchen werden in einem Standgefäss gesammelt und mit etwa dem doppelten Volumen Aethylalkohol von 96 Proc. versetzt. In 1—2 Stunden ist dann feste Gerinnung eingetreten. Der abfiltrirte Alkohol muss ganz klar und nur schwach gelb gefärbt sein. Das so erhaltene Blutpulver wird zwischen den Fingern zerrieben und in Schalen ausgebreitet. Die Darstellung des Pulvers bis zu diesem Punkte erfordert also nur circa 12 Stunden. Das noch feuchte Pulver wird bei Zimmertemperatur oder an einem mässig warmen Orte so weit getrocknet, dass es zum Pulverisiren in der Reibschale geeignet ist. Man kann es in verschlossenen Gefässen zum Gebrauch aufbewahren.

Von diesem Blutpulver werden Mengen von ungefähr 300 bis 400 g in einen Glaskolben gebracht und zunächst mit so viel reinem Aethylalkohol von 96 Proc. übergossen, dass die Masse einen leicht beweglichen Brei bildet. Dann fügt man von einer concentrirten, alkoholischen, wasserfreien Lösung von Oxalsäure kleine Mengen so lange hinzu, bis die rothe Farbe in eine intensiv braune umgeschlagen ist. Man erreicht das ohne Erwärmen bei gründlichem Durchschütteln des Gemenges im Kolben.

Hat man genügend Oxalsäure zugesetzt, so genügt ein einmaliges Ausziehen des Blutpulvers. Dasselbe hat nachher, wenn es trocken geworden ist, eine hellgelbliche, lehmartige Farbe. Die abfiltrirten Auszüge werden in einem Kolben gesammelt und bleiben 24 Stunden stehen, damit etwa vorhandene Verunreinigungen sich abscheiden und absetzen können. Der Bodensatz ist immer nur sehr gering, wenn die Extraction in der Kälte vorgenommen wurde. Die Lösungen werden nochmals filtrirt und nun tropfenweise eine concentrirte alkoholische Lösung von Salzsäure zugesetzt. Die Abscheidung der Häminkrystalle tritt sofort ein. Nach ungefähr 12 Stunden haben sich die Krystalle am Boden des Gefässes abgesetzt. Sie werden auf einem Filter gesammelt mit Alkohol, Aether, welcher zuletzt fast farblos abfliesst, dann mit Wasser gewaschen.

Ein völliges Verschwinden der Chlorreaction konnte ich nicht

erreichen, selbst wenn ich mit heissem Wasser auswusch oder sogar die Krystalle mit Wasser kochte.

Die Masse der so erhaltenen, nicht umkrystallisirten Substanz erscheint auf dem Filter als bräunliches oder fast schwärzliches Pulver. Der Metallglanz, wie man ihn bei dem Hämin Nencki's findet, ist hier nicht vorhanden. Unter dem Mikroskop (bei einer Vergrösserung von 420) zeigen die Krystalle nur die rhombische Form. Die Rhomben sind lang, schmal, oft auch etwas gekrümmt und liegen fast alle in büschelförmiger Anordnung. Die Farbe der Krystalle unter dem Mikroskop ist eine gleichmässig gelblichbraune. Beimengungen irgend welcher Art wurden nicht constatirt. Von dem sonstigen Verhalten der nicht umkrystallisirten Substanz will ich als allein bemerkenswerth nur das erwähnen, dass sie sich im siedenden Alkohol nicht vollständig löst. Worauf das beruht, kann ich gegenwärtig noch nicht sagen. Vielleicht spielt der sehr variable Chlorgehalt dabei eine Rolle.

Eine Analyse habe ich mit diesem nicht umkrystallisirten Product nicht ausgeführt. Denn nach den Erfahrungen von Cloetta war durch das Umkrystallisiren eine Zersetzung nicht zu befürchten. Ich löste also die Krystalle in heissem Alkohol, filtrirte sie von dem unlöslichen Rückstande ab und liess die Lösung 24 Stunden stehen, während welcher Zeit sie klar blieb. Nachdem sie nochmals filtrirt worden war, wurde etwas alkoholische Salzsäure zugesetzt. Die sich abscheidenden Krystalle wurden auf einem Filter gesammelt, in gewöhnlicher Weise gewaschen und bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Mit diesem umkrystallisirten Hämin habe ich nun folgende Analysen ausgeführt.

Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

Präparat I.

0,2122 g aus Rinderblut dargestelltes salzsaures Hämin gaben 0,01597 N = 7,53 Proc. N.

Präparat II.

0,2003 g Substanz gaben 0,015470 N = 7,73 Proc. N.

Eisenbestimmung.

Die Substanz wurde im Platintiegel mit Alkohol angefeuchtet, mit Wasser, dem etwas kohlensaures Natrium zugesetzt war, in der Wärme gelöst, eingetrocknet und verkohlt. Die Kohle wurde mit Wasser bis zur neutralen Reaction ausgewaschen und dann eingeäschert. Das Eisen wurde als Oxyd gewogen.

Präparat I.

0,2465 g Substanz gaben

0,0340 Fe_2O_3 = 0,0238 Fe = 9,65 Proc. Fe.

Präparat II.

0,2107 g Substanz gaben

0,02945 Fe_2O_3 = 0,02062 Fe = 9,78 Proc. Fe.

Kohlen- und Wasserstoffbestimmung.

Die Verbrennung wurde im offenen Rohre mit Bleichromat im Sauerstoffstrome vorgenommen.

Präparat I.

0,2421 g Substanz gaben

0,5623 CO_2 = 0,1533 C = 63,32 Proc. C

0,1070 H_2O = 0,0119 H = 4,91 = H.

Präparat II.

0,1865 g Substanz gaben

0,4309 CO_2 = 0,1175 C = 63,01 Proc. C

und 0,0874 H_2O = 0,009711 H = 5,2 = H.

Präparat III.

0,2711 g Substanz gaben

0,6306 CO_2 = 0,1720 C = 63,44 Proc. C

und 0,1310 H_2O = 0,0145 H = 5,52 = H.

Ich stelle die gefundenen Procentzahlen der Uebersicht wegen zu einer Tabelle zusammen:

Präparate	I	II	III	Mittel
C	63,32	63,01	63,44	63,26
H	4,91	5,2	5,52	5,21
Fe	9,65	9,78	—	9,72
N	7,53	7,73	—	7,64

Nach diesen Zahlen enthält mittelst Oxalsäure ohne Erwärmen dargestelltes und umkrystallisirtes, salzsaures Hämin auf 1 Atom Eisen, 3 Atome Stickstoff und 30,4 Atome Kohlenstoff, also in den gleichen Verhältnissen, wie sie Cloetta gefunden hat.

Nur der Wasserstoff ist in meinen Analysen um 1 Proc. geringer ausgefallen als in denen von Cloetta, ohne dass ich dafür mit Sicherheit einen Grund anzugeben weiss.

Diesem Resultat glaube ich aus folgenden Gründen Beweiskraft zusprechen zu können. Erstens ist meine Methode der Darstellung im Vergleich zu den früheren die am wenigsten eingreifende. Zweitens bin ich auf einem ganz anderen Wege zu demselben Resultat gelangt

wie Cloetta. Wenn ich es zunächst unterlassen habe, den Chlorgehalt meiner Präparate zu bestimmen, so geschah dies deshalb, weil ich beim Auswaschen der Krystalle ein Verschwinden der Chlorreaction nicht erreichen konnte. Behandlung mit warmem oder kochendem Wasser lieferten stets neue Chlormengen, so dass dabei eine beständige Dissociation des Chlorwasserstoffes stattfindet. Auch Cloetta constatirte bei seinen Präparaten eine beträchtliche Abnahme des Chlorgehaltes, wenn er dieselben mit heissem Wasser auswusch. Er fordert daher auch für seine Präparate eine Zusammensetzung von 4 Molecülen salzsauren Hämins und 1 Molecül freien Hämins.

Wilhelm Marmé †.

Nekrolog.

Von W. Ebstein (Göttingen).

Am 27. Juni 1897 starb der ord. Professor der Pharmakologie an der Göttinger Hochschule, Geh. Medicinalrath Dr. Wilhelm Marmé.

Geboren den 19. Februar 1832 zu Dierdorf in der Rheinprovinz, wurde M. auf dem Progymnasium in Neuwied und auf dem Gymnasium in Düsseldorf für das Universitätsstudium vorgebildet. Im Herbst des Jahres 1851, in welchem er seinen Vater verlor, bezog M. die Universität in Bonn, wo er ein Jahr lang Jura und Cameralia studirte. „Quibus minime delectatus", wie sich M. in der seiner Dissertation angehängten „Vita" ausdrückt, begab er sich auf die Heidelberger Hochschule, wo er 2 Jahre hindurch Naturwissenschaften und Medicin studirte. Ueber die Geschichte dieser Studienzeit Marmé's giebt Moleschott eine reizvolle Schilderung. Moleschott, welcher damals als Privatdocent in Heidelberg lehrte und ein physiologisches Laboratorium daselbst unterhielt, stand mit Marmé's Familie, welcher er sich dankbar verpflichtet fühlte, in engeren Beziehungen. Ueber M. selbst berichtet Moleschott folgendes[1]): „Zu meinen jüngeren Zuhörern gehörte Wilhelm Marmé, der nach Heidelberg gekommen war, um die Rechte zu studiren. Nachdem er 3 oder 4 Vorlesungen gehört, kommt er zu mir mit der Erklärung, der von mir behandelte Gegenstand habe ihn so angeregt, dass er umsatteln wolle, er wolle die Arzneiwissenschaft, Naturwissenschaft studiren. So sehr mir das gefiel, ich musste mich hemmend verhalten. — Ich trug also (mit Rücksicht auf Marmé's Familie) aufrichtige Scheu davor, dass Wilhelm Marmé durch mein Zuthun, einer vorübergehenden Stimmung folgend, seinen Beruf verkennen oder seinen Eltern Schmerz bereiten könnte. Ich bat ihn, sich ernstlich und mit Geduld zu bedenken. Aber er blieb fest, und seine Entwicklung hat ihm Recht gegeben, denn er ist eben Wilhelm Marmé geworden, das heisst ein Forscher und Lehrer, der der Göttinger Hochschule Ehre gemacht." Noch aus manchen anderen Stellen seiner Lebenserinnerungen geht hervor, dass Mole-

1) Moleschott, Jac., Für meine Freunde. Lebenserinnerungen. Giessen 1894. S. 252.

schott bis in sein hohes Alter auf seinen früheren Schüler Marmé stolz geblieben ist. Marmé setzte, nachdem er Heidelberg verlassen, während eines Semesters seine Studien in Berlin fort und beendigte dieselben auf der Breslauer Universität, wo er auf Grund seiner Inauguraldissertation: „De Lucis Vi Experimenta Nonnulla“, wozu ihm bei Moleschott angestellte Untersuchungen das Material geliefert hatten, am 30. Juni 1857 zum Doctor der Medicin und Chirurgie promovirt wurde. Das Staatsexamen bestand M. im Jahre 1859 ebenfalls in Breslau mit Auszeichnung, er war nachher ein Jahr lang Assistenzarzt an dem dortigen Allerheiligen Hospitale auf Prof. Rühle's Abtheilung und ging sodann mit diesem, welcher inzwischen als innerer Kliniker nach Greifswald berufen worden war, an die Pommersche Hochschule, an welcher er sich nach einjähriger Thätigkeit an der dortigen medicinischen Klinik als Privatdocent habilitirte und Vorlesungen, sowie Repetitorien über Pharmakologie hielt. Um sich die zum erfolgreichen Betreiben dieser Disciplin unerlässlichen Kenntnisse in dem Gebiete der beschreibenden Naturwissenschaften, sowie gleichzeitig Erfahrung und Gewandtheit in chemischen und experimentell-physiologischen Untersuchungen anzueignen, wandte sich M. in Uebereinstimmung und mit vollster Billigung seines Chefs, Lehrers und Freundes Rühle nach Göttingen, wo er bei dem Physiologen Prof. G. Meissner eine überaus wohlwollende Aufnahme und allseitige Förderung seiner wissenschaftlichen Interessen fand. Meissner gewährte M. nicht nur eine Arbeitsstätte in seinem Institute, dessen Hülfsmittel er M. zur Verfügung stellte, sondern er unterstützte ihn auch durch Rath und Lehre, stellte mit ihm Vivisectionen an u. s. w. Ausserdem wurde M. auf Meissner's Vorschlag eine in dessen Institute freiwerdende Assistentenstelle, welche er vom October 1866 bis dahin 1873 behielt, verliehen. Inzwischen hatte sich M. im November 1865 für das Gebiet der Pharmakologie in Göttingen habilitirt, ein Jahr später wurde ihm auch die Venia docendi für die Geschichte der Medicin ertheilt. Seit seiner Habilitation hielt Marmé ständig Vorlesungen über experimentelle Toxikologie. Endlich hat M. auch die Elektricität als therapeutisches Hülfsmittel seinem Lehrprogramm einverleibt. M. wurde 1872 zum ausserordentlichen und 1875 — nachdem er einen Ruf nach Rostock abgelehnt hatte — zum ordentlichen Professor in der medicinischen Facultät der Georgia-Augusta ernannt. An sein Verbleiben in Göttingen knüpfte M. die Bedingung, dass in Göttingen ein pharmakologisches Institut gegründet werde. Die preussische Unterrichtsverwaltung kam den Wünschen Marmé's freundlich entgegen.

Jedenfalls hat sich M. nicht nur durch seine Bemühungen um die Gründung, sondern besonders auch durch die ihm zufallende Einrichtung dieses Institutes wesentliche Verdienste um die Göttinger Hochschule erworben. Abgesehen von seiner Thätigkeit als Forscher, Lehrer und Examinator war M. auch lange Jahre hindurch bis zu seinem Tode Vorsitzender der ärztlichen Prüfungscommission in Göttingen. Inmitten einer gedeihlichen wissenschaftlichen und Lehrthätigkeit erlitt M. am 27. Juni 1887 — an demselben Tage, an welchem er 11 Jahre später starb — eine Apoplexia cerebri. Die Lähmungserscheinungen wurden bis auf eine geringe, kaum merkbare Schwäche des rechten Beines schnell rückgängig, und M. konnte nach verhältnissmässig kurzer Zeit seine Thätigkeit wieder aufnehmen und mit gewohnter Pflichttreue seines Amtes walten, aber M. ist seitdem — wie er sich selbst in einem Briefe an einen Freund ausdrückte — ein „stiller“ Mann geworden. Im Verkehr mit seinen alten Freunden sprudelte zwar manchmal sein frischer, von einem leichten, nie verletzenden Sarkasmus oft begleiteter Humor wieder auf, im Wesentlichen aber war er seitdem ernst und lebte nur seiner Arbeit und seinem Berufe. Seit dem Januar dieses Jahres entwickelte sich bei M. tückisch und schleichend der Symptomencomplex einer geschwürigen Klappenendocarditis, welcher unaufhaltsam sich verschlechterte, bis ihm die ersehnte Erlösung durch einen rasch eintretenden Tod nach einem mehrere Monate lang anhaltendem Siechthum zu Theil wurde. Rücksichtsvoll wie in gesunden Tagen war M. auch während seiner schweren Krankheit, welche er mannhaft ertrug. Keine Klage kam über seine Lippen: Leicht sei ihm die Erde! — M.s Lebensgang war ein einfacher. Sein ganzes Dasein war der stillen Gelehrtenarbeit gewidmet. Bescheiden in seinen Ansprüchen an die Genüsse des Lebens, fand er seine Erholung allein im eigenen angenehmen Heim, in welchem seine Gattin, verständnissvoll waltend, ihm seine Mussestunden anregend gestaltete. Treu und wahrhaft wie sonst im Leben war M. auch in der Wissenschaft. Klinisch gut geschult, in der chemisch physiologischen Richtung trefflich ausgebildet und ausgestattet mit dem ganzen Rüstzeuge eines modernen Naturforschers, wirkte M. emsig und fruchtbringend, manche wichtige neue Thatsache zu Tage fördernd, in den verschiedensten Kapiteln seines Sonderfaches, aber immer mit einem Blick auf das Allgemeine, nie das grosse Ganze aus den Augen verlierend. Besonders hervorragend waren M.s Leistungen in der Toxikologie. Leider hat der Tod M. gehindert, meinem Wunsche folgend, für das von mir herauszugebende Handbuch der

praktischen Medicin einen grossen Theil der Toxikologie zu bearbeiten. Heut noch schrieb mir einer seiner hervorragendsten Fachgenossen: „Die Bearbeitung der Vergiftungen von seiner Hand wäre gewiss vortrefflich ausgefallen“, und derselbe Gelehrte sagt über M.s Pharmakognosie: dass sie zu den besten Werken dieser Art gehöre. — Das nachstehende, von Herrn Dr. E. Schreiber, früherem Assistenten Marmé's, angefertigte Verzeichniss giebt, wie ich hoffe, eine vollständige Uebersicht über M.'s eigene und über die unter seiner Leitung entstandenen Arbeiten. M.'s hinterlassene, noch nicht veröffentlichte Manuscripte sollen demnächst, von berufener Seite gesichtet, an die Oeffentlichkeit gelangen.

W. Marmé hat folgende Arbeiten veröffentlicht:

A. In Buchform.

Lehrbuch der Pharmakognosie des Pflanzen- und Thierreiches. Leipzig, 1880. Aufl. I und 1886 Aufl. II.

B. Abhandlungen.

1. De lucis vi experimenta nonnulla. Dissert. Breslau 1857.
2. Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Reizbarkeit der Nerven. (Mit Jac. Moleschott.) Moleschott's Zeitschrift. Untersuchungen z. Naturlehre d. Menschen. 1857. Bd. I. Nr. II. p. 15.
3. Ein Beitrag zum Vorkommen des Inosits. Ann. d. Chem. u. Pharm. 1863. Bd. CXXIX. S. 222.
4. Ueber die Wirkung des Digitalins auf die Herzthätigkeit verschiedener Thiere. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. 1864. Nr. 2. S. 35.
5. Ueber ein neues, giftig wirkendes Glykosid der Radix Hellebori nigri. Ebenda 1864. Nr. 7. S. 130.
6. Ueber die wirksamen Bestandtheile der Wurzel und Blätter von Helleborus niger und Hell. viridis (mit A. Husemann). Ebenda 1864. Nr. 16. S. 330.
7. Ueber Lycin (mit A. Husemann). Ebenda 1864. Nr. 16. S. 337.
8. Vorläufige Mittheilung über Lycin, ein neues Alkaloid in Lycium barbarum L. (mit A. Husemann). Ann. d. Chem. u. Pharm. Suppl. II u. III. 1864. S. 245 und III S. 383. Zeitschrift f. Chemie. 1865. 8. Jahrg. S. 104.
9. Ueber die physiol. Wirkung des Helleboreïns u. Helleborins, die wirksamen Bestandtheile der Radix Hellebori nigri et viridis. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1865. Nr. 14. S. 342.
10. Ueber Helleboreïn und Helleborin (mit A. Husemann). Ann. d. Chem. u. Pharm. 1865. Bd. CXXXV. S. 55. Zeitschrift f. Chem. 1865. 8. Jahrg. S. 501.
11. Vorläufige Mittheilung über Cytisin u. Laburnin, zwei neue Pflanzenbasen in Cytisus Laburnum (mit A. Husemann). Zeitschr. f. Chem. 1865. 8. Jahrg. S. 161.
12. Zur Resorption des Phosphors. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1866. Nr. II. S. 164. u. Arch. f. Pharm. 1866. Bd. CXXVIII. S. 49.

13. Cytisin und Laburnin, zwei neue Pflanzenbasen in Cytisus Laburnum (mit A. Husemann). Arch. f. Pharm. 1866. Bd. CXXVIII. S. 262.
14. Die wirksamen Bestandtheile des Helleborus niger, viridis u. foetidus L. Zeitschr. f. rat. Medic. 1866. III. R. S. 1.
15. Ueber die giftige Wirkung und den Nachweis einiger Cadmiumverbindungen. Vorläufige Mittheilg. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1867. Nr. 6. S. 96.
16. Ueber Convallamarin, ein neues Herzgift. Ebenda 1867. Nr. 9. S. 160.
17. Ueber die Wirkung des Thalliums. Ebenda 1867. Nr. 20. S. 397.
18. Ueber die giftige Wirkung und den Nachweis einiger Cadmiumverbindungen (Marmé's Reagens). Zeitschr. f. rat. Medic. 1867. III. R. Bd. XXIX. S. 125.
19. Ueber die Wirkung des Kreatinins (mitgeth. d. Meissner). Ebenda 1869. III. R. Bd. XXXV. S. 256.
20. Ueber die physiol. Wirkung des alkohol. Extractes von Cynoglossum officinale L. (mit stud. med. A. Creite). Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1870. Nr. 2. S. 17.
21. Ueber Wirkung und Vorkommen des Cytisins. Ebenda 1871. Nr. 1. S. 24.
22. Ueber die wirksamen Bestandtheile des Eibenbaumes. Taxus baccata L. Ebenda 1872. Nr. 14. S. 285.
23. Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der arsenigen Säure und der Arsensäure. Ebenda 1875. Nr. 23. S. 609.
24. Taxin, das giftige Alkaloid der Blätter und Samen v. Taxus baccata L. Centrbl. f. d. med. Wissenschaft. 1876. Nr. 6. S. 97.
25. Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Pilocarpins. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1878. Nr. 3. S. 102.
26. Beobachtungen zur Pharmakologie des Salicins. Edenda 1878. Nr. 7. S. 229 u. ff.
27. Ueber Duboisia myoporoides R. Br. Ebenda 1878. Nr. 12. S. 413.
28. Beobachtungen zur Verwerthung der Ligatur der grossen Hirnarterien für experimentelle pharmakologische Untersuchungen. Ebenda 1878. Nr. 15. S. 482.
29. Untersuchungen zur acuten und chron. Morphinvergiftung. Deutsch. med. Wochenschrift. 1883. Nr. 14.
30. Ueber die sogen. Abstinenzerscheinungen bei Morphinisten. Centrbl. f. klin. Medic. 1883. Nr. 15. S. 241.
31. Ueber die physiol. Wirkung des Mono-Nitrotiophens. Chem. Ber. 1885. S. 1772.
32. Testmittel zum Nachweis von Oxydimorphin. Pharm. Ztg. 1885. Nr. 1 u. 2.
33. Neuere Untersuchungen über die Wirkung des Cytisinnitrats. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1887. Nr. 9. S. 144.
34. Neuere Untersuchungen über die Wirkung des Cytisinnitrats. (Autorreferate). Therap. Monatshefte. April 1887. S. 156. Centrbl. f. d. med. Wissenschaft. 1887. Nr. 20. S. 375.
35. Versuch einer Selbstvergiftung mittels Atropin. Pharm. Ztg. 1887. Nr. 9 u. 10.
36. Ueber die physiol. Wirkung der gechlorten Schwefeläthyle. Naturwiss. Rundsch. 1887. S. 197.
37. Ueber Arecolin, den giftigen Bestandtheil der Betelnuss. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1889. Nr. 7. S. 125.

38. Ueber die Wirkung des Arecolins. Pharm. Ztg. 1889. Nr. 12. S. 97.
39. Arecanüsse. Therap. Monatshefte. Juni 1890. S. 291.
40. Ueber die Wirkung der Pinyl-Fenchyl-Carvyl-Menthyl- und Thujolamine auf den thierischen Organismus. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. z. Gött. 1892. S. 237.

C. Unter Marmé's Leitung wurden folgende Arbeiten und Dissertationen veröffentlicht:

1. Bock, E. Experimente über die Wirkungsweise der Radix valeriana. Dissert. Göttingen 1874.
2. Schläger, H. Experiment. Untersuchungen über Eucalyptus globulus. Dissert. Göttingen 1874.
3. Borches, G. Experiment. Untersuchungen über Wirkung und Vorkommen des Taxins. Dissert. Göttingen 1876.
4. Keidel, A.. Ueber die physiol. Wirkung des Conessins. Dissert. Göttingen 1878.
5. Wulfsberg, N. Ueber Milchinfusionen. Nachr. d. k. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. 1878. Nr. 3. S. 136.
6. Wulfsberg, N. Untersuchung einer neu importirten afrikanischen Rinde. Ebenda 1878. Nr. 3. S. 143.
7. Hartmann, C. Vergleichende Versuche mit Atropin, Daturin und Hyoscyamin. Dissert. Göttingen 1879.
8. Wulfsberg, N. Holarrhena africana D. C., eine tropische Aporynacee (m. 3 Tafeln). Diss. phil. Göttingen 1880.
9. Bäumker, J. Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der pharmakolog. Wirkung de. Frangularinde. Dissert. Göttingen 1880.
10. Sternberg, M. Ueber die Einwirkung der Inhalationen von Ol. Therebinth. und Ol. Eucalypt. auf Niere und Harn. Dissert. Göttingen 1880.
11. Bennefeld, Fr. Ueber Digitalis-Tincturen. Dissert. Göttingen 1881.
12. Deutschmann, Fr. Beiträge zur Kenntniss der Atropinvergiftung. Dissert. Göttingen 1881.
13. Becke, H. Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Magnesia sulfurica Dissert. Göttingen 1881.
14. Rühl, A. Ueber den Uebergang von Riechstoffen in den Harn bei Nephritis und seine diagnostische Verwerthung. Dissert. Göttingen 1881.
15. Oschatz, F. Experimentelle Untersuchungen über die physiol. Wirkung des Chinolins. Dissert. Göttingen 1882.
16. Callmeyer, D. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Cotoins. Dissert. Göttingen 1883.
17. Diedrich, G. Ueber Oxydimorphin. Dissert. Göttingen 1883.
18. Köhne, W., Ueber die Wirkung der Thuja occidentalis. Dissert. Göttingen 1883.
19. Leinweber, K. Ueber Elimination subcutan. applicirter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. Dissert. Göttingen 1883.
20. Krumhoff, G. Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Lithiums. Dissert. Göttingen 1884.
21. Strahlmann, G. Ueber die Wirkung des Oleum Thujae und seiner Bestandtheile. Dissert. Göttingen 1884.
22. Hoffmeister, W. Ueber die Wirkung der Herbae Thujae occidentalis und der Herbae Juniperi Sabinae. Preisarbeit u. Dissert. Göttingen 1889.
23. Fuge, H. Die Anwendung des Natrium permanganicum als Antidot bei acuter Vergiftung durch Phosphor und einige Alkaloide. Dissert. Göttingen 1894. (Noch nicht veröffentlicht.)
24. Engelhardt, K. Ueber die physiologische Wirkung des Trimethylmenthylammoniumchlorids und dessen praktische Verwerthung. Dissert. Göttingen 1897.



IX.

Ueber die Ausscheidung der Gerbsäure im Harn.

Von

Dr. med. Ralph Stockman.

Im XXXVIII. Band dieses Archivs zweifelt Herr Dr. E. Rost die von mir in einer früheren Arbeit über den gleichen Gegenstand mitgetheilten Resultate an, und zwar auf Grund seiner in Gemeinschaft mit Spickenboom ausgeführten Untersuchung.[1]) Meine Abhandlung[2]) war ein Auszug einer Dissertation, in welchem die Einzelheiten der Versuche zum grossen Theil nicht angegeben waren, obgleich alle Thatsachen von irgend welcher Wichtigkeit erwähnt wurden. Beim Wiederholen einiger meiner Versuche und unter Berücksichtigung der zur Zeit gemachten Notizen Anderer habe ich keinen Grund gefunden, meine damaligen Versuche für fehlerhaft zu halten. Es mag deshalb genügen, wenn ich hier kurz einige Resultate meiner früheren Untersuchung anführe und gleichzeitig die von Herrn Dr. Rost ausgeübte Kritik etwas näher beleuchte.

I. Versuche am Kaninchen: Herr Dr. Rost führt fünf Versuche an Kaninchen an, in welchen er nach Einverleibung von Gerbsäure oder gerbsaurem Natron, per os oder subcutan, keine Gerbsäure im Harn finden konnte, worauf er dann (p. 356) sich folgendermaassen äussert: „Die Ergebnisse dieser Tabelle, die unter sich genau übereinstimmen, widersprechen den Erfahrungen von Lewin und Stockman in jeder Beziehung.“ Ich habe deshalb meine früheren Versuche wiederholt, und zwar wie folgt:

2 Kaninchen erhielten jedes 2 g Gerbsäure in Wasser gelöst, per os; der in den darauf folgenden 24 Stunden gelassene Harn von beiden wurde gesammelt, gemischt und durch überschüssiges Chlornatrium gefällt. Der auf den Kochsalzkrystallen lagernde Nieder-

1) Ueber die Ausscheidung der Gerbsäure und einiger Gerbsäurepräparate aus dem thierischen Organismus.

2) The Action and therapeutical Value of Vegetable Astringents. British Medical Journal. II. 1886.

schlag wurde in Essigäther aufgenommen, letzterer verjagt und der Rückstand in Wasser gelöst. Diese wässerige Lösung gab mit Eieralbumin-Lösung (vorher vom Globulin befreit) einen Niederschlag, welcher sich in verdünnter Milchsäure, sowie in Natriumcarbonat löste; Zusatz von Eisenchlorid bewirkte einen dicken, schwarzblauen Niederschlag, welcher beim Kochen nicht verschwand. Diese Reactionen bewiesen unzweifelhaft die Gegenwart von Gerbsäure. Bei nochmaliger Ausführung des Versuches gelangte ich zum gleichen Resultat. Die von mir früher ausgesprochene Ansicht (loc. cit.) basirte auf Ergebnissen von fünf gleichen Versuchen an Kaninchen, und es gelang mir stets, Gerbsäure in den Harnen nachzuweisen.

Rost meint, dass das Tannin zufällig in den Harn gelangt sein könnte, entweder durch eine Beimischung der Fäces oder von erbrochenen Massen; es wurde aber in jedem Fall der Harn mittels Catheter der Blase entnommen, und ferner ist es ja doch bekannt, dass Kaninchen nicht erbrechen. Weiterhin meint er, dass die Albuminlösung vielleicht nicht globulinfrei gewesen sei, und dass dadurch ein falsches Resultat erzielt worden sein könnte. In meinen früheren Versuchen hatte ich das Globulin nicht entfernt, doch geschah dieses in den oben erwähnten 2 Versuchen, und trotzdem kam ich zum gleichen Resultat. Stets wurde auch die Löslichkeit des Eiweissniederschlages in verdünnter Milchsäure und in Sodalösung festgestellt, als weitere Vorsichtsmaassregel. Ich halte deshalb an meiner Behauptung noch fest, dass bei Kaninchen ein gewisser Theil irgend einer per os beigebrachten Gerbsäure in dem Harn als Alkalitannat ausgeschieden wird. Gallussäure war immer in grösserer Menge vorhanden als Gerbsäure; ausserdem sind noch andere Zersetzungsproducte vorhanden, welche ich aber nicht untersucht habe.

II. Versuche am Hund. Gerbsäure wurde in wässeriger Lösung oder als Bolus in Dosen von 1—3 g zweimal täglich gegeben. Der Harn wurde entweder nach der NaCl-Methode verarbeitet, oder aber es wurden kleine Mengen (um Zersetzung des Tannins zu vermeiden) in vacuo oder in einer CO_2-Atmosphäre eingeengt bei einer Temperatur von 43°—49° C.; dann wurde mit Alkohol extrahirt, filtrirt, das Filtrat zum Trocknen eingedampft und der Rückstand mit Essigäther ausgezogen, letzterer verjagt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wurden neunzehn (19) solcher Versuche ausgeführt; in siebzehn (17) Fällen war keine Gerbsäure zu finden, in 2 Fällen jedoch anwesend und durch die oben erwähnten Reactionen nachweisbar.

3 Versuche mit 3 g Gerbsäure in wässeriger Lösung mit Soda neutralisirt und per os beigebracht, ergaben in jedem Fall Anwesenheit von Alkalitannat in grösserer Menge im Harn. In allen Versuchen am Hund wurde Gallussäure im Harn gefunden. In meiner ursprünglichen Arbeit ist angegeben: „When pure uncombined tannic acid is given, there is generally found in the urine only gallic acid, with sometimes a varying, but always small, quantity of tannic acid. On the other hand, when tannatic of soda is administered, there is found in the urine a large quantity of tannic, along with a smaller quantity of gallic acid.“ Weiterhin schrieb ich in Bezug auf den Harn nach Eingabe von reiner Gerbsäure: „Tannin being totally absent, or present only in very small quantity, in all these cases.“ Rost giebt an (p. 354 loc. cit.), dass er im Hundeharn nur Gallus- und niemals Gerbsäure gefunden habe, was jedoch für einen gleichen Befund meinerseits kein ursächliches Moment abgeben kann. Die verschiedenen Resultate können ja ihre Ursache in fehlerhafter Manipulation haben, oder aber sie lassen sich aus einer verschiedenen, geringeren oder stärkeren Oxydation der Gerbsäure im Thierkörper erklären; jedoch bewiesen die von mir ausgeführten Reactionen gewiss die Gegenwart von Tannin.

III. Versuche am Menschen. Diesbezüglich lautete meine frühere Angabe: „The observations on man were conducted in the same way (as on dogs) and gave exactly similar results. In man, tannic acid may be given in considerable quantities and for a long time, without obtaining any bluish coloration on addition of ferric salts to the urine. This is probably due to the small amount excreted by the kidneys, or possibly to very complete decomposition having occurred within the body.“ Während der Aufnahme von 1 g Gerbsäure dreimal pro Tag wurden 8 Harnanalysen ausgeführt. In 2 Fällen wurde eine geringe Menge Gerbsäure constatirt, in allen Fällen war Gallussäure nachzuweisen. In zwei anderen Versuchen, als dreimal täglich 2 g verabreicht wurden, war kein Tannin im Harn nachzuweisen. Bei Verabreichung von 2 g mit Soda neutralisirter Gerbsäure dreimal pro Tag ergab die Harnanalyse Anwesenheit von Gerb- und Gallussäure in allen Harnen.

IV. Gerbsäure in den Fäces. Versuchsprotokolle liegen von 3 Versuchen an Hunden vor. 2 Hunde bekamen zweimal täglich 2 g; Gerbsäure war nicht nachzuweisen. Das 3. Thier erhielt 3 g, und in diesem Falle wurde Tannin gefunden. In allen Fällen wurden die Fäces mit Essigäther behandelt, um die Gerbsäure darin aufzunehmen.

Aus diesen Resultaten geht für mich die Nothwendigkeit hervor, meine früheren Angaben aufrecht zu erhalten, trotz der Kritik des Herrn Dr. Rost. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass Unterschiede in der Dosirung, sowie Zersetzungen der Gerbsäure im Organismus ihren Einfluss auf die im Harn ausgeschiedenen Substanzen geltend machen. So fand Mörner[1]) beim Menschen nach einer Gabe von 4 g Gerbsäure keine Gallussäure im Harn, obwohl die Mehrzahl anderer Forscher schon nach kleinen Gaben dieselbe vorfanden. Baumann[2]) fand nach 1,5 g Tannin viel Gallussäure im Harn eines Hundes. Bauer[3]) verabreichte sehr kleine Mengen (0,07—0,08 g pro Kilo Hund), und mögen seine negativen Resultate wohl dadurch bedingt sein.

Ich habe schon früher dargethan, dass nur sehr kleine Mengen von Gerb- und Gallussäure vom Darmkanal aus in das Blut resorbirt werden; dieser Befund wird durch Bauer's Versuche bestätigt; derselbe findet, dass bei Katzen 0,036 g Gerbsäure (mit Na_2CO_3 neutralisirt) pro Kilo Thier in eine Vene injicirt, schon den Tod herbeiführt. Bei Hunden tödten 0,12 g pro Kilo Thier.

Zum Schluss will ich noch bemerken, dass eine Albuminlösung ein viel zuverlässigeres Reagens auf Gerbsäure ist, als Leimlösung, und letzthin bediene ich mich immer der ersteren Lösung.

Edinburgh im April 1897.

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. XVI. S. 255. 1892.
2) Ibid. Bd. I S. 263. 1877.
3) Dissertation. Dorpat 1896.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Versuche über den Antagonismus temperaturverändernder Wirkungen.

Von

Erich Harnack und **Fr. Schwegmann**, Dr. med.

Die von dem Einen von uns (H.) gemeinsam mit Herm. Meyer, Hochheim und Zutz[1]) ausgeführten Untersuchungen über die Einwirkung von Krampfgiften auf die Körpertemperatur haben das Resultat ergeben, dass es, von den antipyretisch wirkenden Mitteln ganz abgesehen, mindestens zwei Gruppen von Substanzen giebt, welche eine beträchtliche Erniedrigung der Körpertemperatur gesunder Warmblüter augenscheinlich durch eine Einwirkung auf nervöse Centren erzeugen. Die eine Gruppe, für welche diese Wirkung im Allgemeinen bereits bekannt war, umfasst die Anästhetica (Amylenhydrat, Chloroform, Chloral etc.). Diese Mittel wirken bei allen Thiergattungen, auf die die Versuche bisher ausgedehnt wurden, temperaturerniedrigend, und zwar ohne Zweifel durch lähmende Einwirkungen auf nervöse Centren, wodurch die Wärmebildung im Körper verringert und zugleich wohl auch die Wärmeabgabe gesteigert wird. Die 2. Gruppe umfasst dagegen auffallender Weise eine Anzahl krampferregender Gifte (Santonin, Pikrotoxin, Coriamyrtin, Strychnin, Brucin), welche eine primäre, von der Krampfwirkung unabhängige, ja derselben sogar vorausgehende, energische temperaturerniedrigende Wirkung besonders bei Pflanzenfressern (Kaninchen, Meerschweinchen) und bei der Katze entfalten, während sie beim Hunde — wenn auch bisweilen nach vorübergehender Erniedrigung der Körperwärme — im Allgemeinen temperatursteigernd wirken. Für einzelne dieser Krampfgifte hat man temperaturerniedrigende Wirkungen auch beim Menschen beobachtet.

1) Vgl. Zeitschrift f. klin. Medicin Bd. XXIV u. XXV. — Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII.

Es liegt auf der Hand, dass diese Substanzen die Temperaturabnahme auf anderem Wege erzeugen müssen, als die von vornherein gehirnlähmend wirkenden Anästhetica. Da sie die Wärmeabgabe nicht steigern, eher verringern (durch Gefässcontraction), so kann ihre temperaturerniedrigende Wirkung doch wohl nur durch Verringerung der Wärmebildung zu Stande kommen, und da man an eine primär-lähmende Wirkung dieser Substanzen schwerlich denken kann, so bleibt nur die Annahme übrig, dass sie nervöse Centren erregen, welche als Hemmungscentren für die Wärmebildung im Körper functioniren.[1])

Ist diese Schlussfolgerung richtig, so muss erwartet werden, dass gegenüber einer bestimmten temperatursteigernden Wirkung sich die beiden Gruppen von Agentien verschieden verhalten werden, dass nur die eine von beiden sich als wirklicher Antagonist erweisen werde.

Um das zu ermitteln, erschien die Anwendung des Cocains als temperatursteigerndes Agens am geeignetsten, da sie sehr sicher und bei allen warmblütigen Thiergattungen eintritt. Wir wissen freilich noch nicht bestimmt, worauf diese Wirkung des Cocains beruht, indess ist es nach Allem, was bisher über die Cocainwirkung überhaupt bekannt ist, wahrscheinlich, dass es sich dabei um eine Erregung nervöser Centren handelt, welche die Vorgänge der Wärmebildung beherrschen (thermogenetische oder accelerirende Centren[2]).

Unter diesen Voraussetzungen war zu erwarten, dass sich der temperatursteigernden Wirkung des Cocains gegenüber die Anästhetica als Antagonisten im eigentlichen Sinne erweisen würden; wie sich bei Combinirung des Cocains mit den temperaturerniedrigenden Krampfgiften die Verhältnisse gestalten würden, liess sich nicht sicher voraussehen, weil es darauf ankommen musste, welche von den

---

1) Am Hunde lässt sich die temperaturerniedrigende Wirkung der Krampfgifte meist nur indirect beobachten, indem bei der Combination eines Anästheticums mit einem Krampfgifte die Abnahme der Temperatur erheblicher ist, als durch ersteres für sich allein. Giebt man nur das Krampfgift, so geht der Temperatursteigerung bisweilen eine geringe und kurze Zeit andauernde Abnahme voraus. Entweder functioniren also beim Hunde die Hemmungscentren für die Wärmebildung weniger energisch oder andere Momente, welche zur Temperatursteigerung führen (z. B. Verringerung der Wärmeabgabe: Reichert) treten hier mehr hervor und üben einen überwiegenden Einfluss aus.

2) Solche Centren giebt es wahrscheinlich nicht blos im Gehirn, sondern auch im Rückenmark, während Hemmungscentren für die Thermogenese in letzterem nicht gelegen zu sein scheinen.



beiden Wirkungen, die wir beide als erregende annahmen, die Oberhand behalten würde.

Einige Temperaturbeobachtungen an Hunden, welche Strychnin und Cocain erhielten, sind von Reichert[1]) angestellt worden; in den beiden bezüglichen Versuchen scheinen indess nur stündliche Messungen der Temperatur ausgeführt worden zu sein, wobei sich der Gang der Temperaturbewegung nicht genügend übersehen lässt, da während einer Stunde die temperatursteigernde Wirkung des Cocains schon abgelaufen sein kann. Reichert's Behauptung, das Cocain wirke bei strychninisirten Hunden nicht temperatursteigernd, kann deshalb nicht für bewiesen gelten. Wir werden sehen, dass unsere Versuche das entgegengesetzte Resultat ergeben haben.

Wie von Zutz und theilweise früher von F. A. Falck u. A. nachgewiesen worden ist, giebt es indessen noch eine dritte Gruppe von Substanzen, die die normale Temperatur des Warmblüters zu erniedrigen vermögen, nämlich eine Anzahl von Opiumalkaloiden[2]), denen gegenüber man im Zweifel sein kann, ob ihre temperaturerniedrigende Wirkung mit ihrer Eigenschaft als Krampfgifte im Zusammenhang steht oder durch ihre gehirnlähmende Wirkung erzeugt wird. Indess erscheint Letzteres als wahrscheinlicher, da die temperaturerniedrigende Wirkung jener Opiumbasen sich nach mancher Richtung hin anders verhält, als die der Krampfgifte, und da das am meisten tetanisch wirkende Opiumalkaloid, das Thebain, keine temperaturerniedrigende Wirkung ausübt (Zutz), dagegen das am wenigsten tetanisch wirkende, das Morphin, eine recht deutliche. Es war zu erwarten, dass auch in Betreff dieser Frage die Combinirung der betreffenden Opiumbasen mit dem Cocain einige Aufschlüsse liefern würde.

Um Missverständnisse zu vermeiden, sei hier übrigens noch ausdrücklich betont, dass es selbstverständlich ausser den oben bezeichneten Gruppen von Substanzen noch viele andere geben kann und giebt, die auf irgend einem Wege die Körpertemperatur zu erniedrigen im Stande sind.

Unsere Versuche, von denen wir hier einige mittheilen, haben wir sowohl an Hunden, wie an Kaninchen angestellt, und die Versuchsresultate geben, wie sich zeigen wird, auf die gestellte Frage eine unzweideutige Antwort.

1) Therapeutic Gazette 1892. März — Juni.

2) Für das Morphin ist diese Wirkung längst bekannt und vielfach untersucht worden (cf. Gottlieb, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakolg. Bd. XXVI. S. 419).

Alle Versuche geschahen an nicht fixirten Thieren und wurden erst begonnen, nachdem durch Messung festgestellt worden, dass die Temperatur des Thieres nach längerem Verweilen im Versuchsraum constant geworden war. Die Messungen wurden tief im Rectum mit gut controlirten Maximalthermometern ausgeführt, woran sich die Thiere bei zarter Behandlung leicht gewöhnen.

A. Versuche mit Cocain und Anästheticis.

I.

Hund, weiblich, 5360 g schwer.

12 h. 25 m.	38,5°	
12 h. 30 m.	38,3	
12 h. 35 m.	38,3	
12 h. 45 m.		0,04 Cocain. muriat. subcutan.
12 h. 55 m.	38,7	Thier zittert am ganzen Körper, streckt die hinteren Extremitäten von sich und macht Leckbewegungen.
1 h. 00 m.	38,9	
1 h. 10 m.	38,9	
1 h. 15 m.	39,2	
1 h. 20 m.		Beginn der Chloroformnarkose. Nach einem sehr heftigen Excitationsstadium tiefe, ruhige Narkose, es wird kein Chloroform mehr gegeben.
1 h. 30 m.	36,2	
1 h. 35 m.	37,0	
1 h. 50 m.	37,9	
1 h. 52 m.	38,0	
1 h. 55 m.	38,1	
2 h. 10 m.	38,4	
2 h. 25 m.	38,0	
3 h. 00 m.	38,2	Thier etwas matt, sonst vollständig wieder hergestellt.

II.

Hund, derselbe.

9 h. 05 m.	38,3	
9 h. 07 m.		6 g Amylenhydrat per Schlundsonde.
9 h. 10 m.		Thier taumelt hin und her, stösst überall an, überschlägt sich, kugelt von einer Ecke des Käfigs in die andere, versucht beim Anrufe zu folgen, was aber nicht gelingt.
9 h. 15 m.	38,1	Schwimmbewegungen, Zunge seitwärts aus der Schnauze, beim Anrufe wedelt das Thier mit dem Schwanze.
9 h. 17 m.		Tiefer Schlaf, athmet regelmässig und gut.
9 h. 20 m.	37,5	Pulsfrequenz erhöht, Kneifen und Schlagen wecken das Thier nicht auf.

9 h. 27 m.	37,4	
9 h. 33 m.	37,1	Puls etwa 212, Athmung regelmässig, Inspirium verschärft.
9 h. 45 m.	36,7	Thier fühlt sich kühl an.
9 h. 50 m.	36,6	
9 h. 52 m.		0,04 Cocain, muriat. subcutan.
9 h. 55 m.	36,6	Schlaf wird unruhig, Thier stöhnt und bewegt sich beim Einführen des Thermometers, stösst bei jedem Exspirium wimmernde Laute aus, beim Rufe wedelt es mit dem Schwanze, Puls 180.
10 h. 00 m.	36,6	24 Athemzüge, Puls 168, Zunge sehr trocken.
10 h. 10 m.	36,4	
10 h. 15 m.		Athemfrequenz steigt, Puls 184.
10 h. 20 m.		Zeitweilige tetanische Contractionen, Contracturstellung der Extremitäten, geringe klonische Krampfanfälle, Schwimmbewegungen, Kopf in den Nacken gedreht.
10 h. 30 m.	36,25	Bei Berührung reflectorische Krämpfe.
10 h. 40 m.	36,1	
10 h. 45 m.		Schläft mit geöffneter Schnauze, angestrengte Athmung.
10 h. 52 m.	35,95	
11 h. 03 m.	35,75	
11 h. 20 m.	35,4	Wimmern wird stärker.
11 h. 25 m.		Thier dreht sich im Krampfe auf den Rücken, lässt reichlich Urin. Nach dem Anfall Schlaf.
11 h. 34 m.	35,15	
11 h. 45 m.		Andauernder Schlaf, Puls 160.
11 h. 50 m.	34,7	
12 h. 01 m.	34,45	Tiefer Sopor, hier und da leises Wimmern.
12 h. 10 m.	34,4	
12 h. 17 m.	34,3	Puls 148, Athmung 38.
12 h. 30 m.	34,1	
12 h. 40 m.	34,3	
12 h. 50 m.	33,7	Thier lässt Urin.
1 h. 10 m.	33,7	
1 h. 30 m.	34,05	
1 h. 55 m.	34,0	
2 h. 10 m.	33,7	Zittern des ganzen Körpers.
2 h. 15 m.		Thier wird in warme Tücher gewickelt, bekommt wiederholt kleinere Krämpfe.
2 h. 25 m.	34,2	
2 h. 55 m.	34,4	
3 h. 10 m.	34,8	Ruhiger Schlaf, Puls 200.
4 h. 45 m.	35,5	
3 h. 00 m.	35,7	
4 h. 40 m.	36,4	
5 h. 25 m.	36,2	
6 h. 05 m.	36,1	Thier wird an den warmen Ofen gelegt.

6 h. 40 m.	36,7	
7 h. 10 m.	37,5	
		Nach 24 Stunden noch etwas unsicher auf den Beinen, sonst wieder normal.

III.

Kaninchen, weiblich, 1500 g.

9 h. 05 m.	39,3	
9 h. 10 m.	39,1	
9 h. 12 m.		0,05 Cocain. muriat. subcutan.
9 h. 15 m.		Thier beginnt zu zittern, athmet frequent und oberflächlich.
9 h. 19 m.	39,3	
9 h. 26 m.	39,55	
9 h. 31 m.	39,7	Thier wird sehr unruhig und krampft reflectorisch.
9 h. 33 m.		2,0 Amylenhydrat subcutan.
9 h. 35 m.		Thier liegt ermattet auf der Seite, zuckt und fällt dann in unruhigen Schlaf.
9 h. 40 m.	39,2	Thier versucht, bei jeder Berührung sich zu erheben, macht Schwimmbewegungen, die Ohren hängen schlaff herunter.
9 h. 45 m.	39,3	
9 h. 51 m.	39,1	
9 h. 58 m.	38,8	Thier schläft, athmet angestrengt.
10 h. 05 m.	38,5	
10 h. 12 m.	38,3	Schlaf ziemlich ruhig, geringes Zittern.
10 h. 20 m.	37,8	
10 h. 25 m.	37,6	
10 h. 30 m.	37,6	
10 h. 40 m.	37,3	
10 h. 45 m.		0,02 Cocain. muriat. subcutan.
10 h. 50 m.	37,25	Thier bekommt starke, anhaltende, klonische Krämpfe.
11 h. 7 m.	37,3	Thier streckt die Extremitäten aus, Augen halb geöffnet.
11 h. 13 m.	37,1	
11 h. 20 m.	36,5	
11 h. 22 m.		Nach dem Messen heftiger Krampf, Opisthotonus.

Exitus.

Post mortem 37,2.

In Versuch I und III ist der durch das Anästheticum bewirkte Abfall der zuvor durch Cocain gesteigerten Temperatur ein ganz plötzlicher, in I trotz äusserst angestrengter Muskelarbeit während des Excitationsstadiums innerhalb 10 Minuten 3° betragend. Es unterliegt keinem Zweifel, dass durch weitere Gaben von Chloroform die Temperatur andauernd hätte erniedrigt werden können, wie dies bei der oft tagelang andauernden Wirkung des Amylenhydrats der Fall ist.

Es scheint in Versuch II und III, dass Cocain die erniedrigte

Temperatur für eine kurze Zeit auf derselben Höhe zu halten vermag, aber es ist nicht im Stande, dieselbe auch nur um einen Theilstrich zu erhöhen, obschon in III im Ganzen 70 mg, eine für das junge Thier letale Dosis, gegeben wurden.

B. Versuche mit Cocain und Krampfgiften.

I.

Kaninchen, weiblich, 1500 g.

3 h. 16 m.	39,4	
3 h. 23 m.	39,0	
3 h. 34 m.	38,8	
3 h. 40 m.	38,8	
3 h. 45 m.		1,0 Natr. santonin. subcutan.
3 h. 50 m.		Thier lässt Urin und Koth.
3 h. 57 m.	39,3	Schreit beim Messen.
4 h. 05 m.	38,7	
4 h. 15 m.	38,2	
4 h. 20 m.		Thier krampft heftig, Trismus, Opisthotonus; Vorderfüsse werden ausgestreckt, Thier ist nach dem Krampf sehr matt.
4 h. 24 m.	37,2	
4 h. 30 m.	37,0	Kaubewegungen, Knirschen mit den Zähnen, Trismus.
4 h. 35 m.	36,6	
4 h. 36 m.		0,04 Cocain. muriat. subcutan.
4 h. 41 m.	36,8	
4 h. 43 m.		Krampf.
4 h. 46 m.	37,1	
4 h. 47 m.		stärkerer Krampfanfall.
4 h. 50 m.	37,15	
		Anhaltende Krämpfe, künstliche Athmung, Thier liegt auf der Seite, macht Schwimmbewegungen.
5 h. 10 m.	37,7	Krämpfe dauern fort.
5 h. 15 m.	37,8	
5 h. 20 m.	38,0	
5 h. 25 m.	38,3	Künstliche Athmung; Dousche, da der Exitus droht; Athmung spontan, aber schwach, Tremor.
5 h. 40 m.	36,5	
5 h. 50 m.		Wiederholt kleinere Krämpfe.
6 h. 00 m.	35,2	
6 h. 10 m.	34,2	
6 h. 16 m.		Exitus.

II.

Kaninchen, weiblich, 1710 g.

11 h. 05 m.	39,0	
11 h. 16 m.	38,9	
11 h. 30 m.	38,85	
11 h. 32 m.		0,6 Santonin-Natron subcutan.

11 h. 40 m.	38,3	
11 h. 50 m.	38,4	
12 h. 00 m.	38,1	Athmung frequent und angestrengt.
12 h. 10 m.		Thier wird aufgeregt, Ohren aufgerichtet.
12 h. 15 m.	38,2	Bleibt nach dem Messen lang ausgestreckt liegen.
12 h. 22 m.	38,0	
12 h. 33 m.	37,4	
12 h. 40 m.		0,06 Cocain. muriat. subcutan.
12 h. 45 m.	37,7	
12 h. 47 m.	37,8	
12 h. 54 m.	37,9	
12 h. 57 m.		Thier wird sehr unruhig; Athmung frequent und oberflächlich.
1 h. 00 m.	38,2	
1 h. 15 m.	38,4	
1 h. 25 m.	38,55	
1 h. 50 m.	39,3	Thier wieder ganz munter, hüpft umher mit aufgerichteten Ohren.
2 h. 20 m.	40,0	

III.

Kaninchen, weiblich, 1710 g.

10 h. 17 m.	38,5	
10 h. 30 m.	38,8	
10 h. 38 m.	38,7	
10 h. 45 m.		0,6 Santonin-Natron und 0,04 Cocain. muriat. subcutan.
10 h. 55 m.	38,5	Thier bleibt ruhig liegen, Athmung gut, hier und da ein tiefer Athemzug.
11 h. 00 m.		Plötzliche Unruhe, will vom Tische herunterspringen, Athmung angestrengt, springt ängstlich umher; Kothabgang.
11 h. 10 m.		Thier schnuppert ängstlich und unruhig umher, lässt Urin.
11 h. 15 m.	39,15	
11 h. 25 m.	39,55	
11 h. 35 m.	39,5	
11 h. 45 m.	39,4	
11 h. 55 m.	39,3	
12 h. 04 m.	39,3	
12 h. 10 m.	39,3	
12 h. 37 m.	38,85	Genesen.

IV.

Hund, weiblich, 5360 g.

11 h. 35 m.	38,3	
11 h. 40 m.	38,3	
11 h. 45 m.		0,04 Cocain. muriat. subcutan.
11 h. 50 m.		Leckbewegungen, Zittern, Opisthotonus.

11 h. 51 m.	38,6	
11 h. 55 m.	38,9	
11 h. 57 m.	39,0	Thier streckt alle Extremitäten von sich.
12 h. 02 m.	39,1	
12 h. 07 m.	39,2	
12 h. 12 m.	39,3	Thier hat offenbar Hallucinationen des Gesichtes, Augen und Kopf bewegt es, als ob es das Flattern eines Schmetterlinges beobachtet.
12 h. 20 m.		0,001 Strychnin. nitr. subcutan.
12 h. 25 m.	39,5	
12 h. 27 m.		Thier lässt Urin, Tremor, Thränenträufeln, Gang wird spastisch; tetanischer Krampf der Extremitäten, Thier rennt mit dem Kopfe an die Scheiben des Käfigs, darauf Trismus, Opisthotonus mit tetanischen Stössen.
12 h. 30 m.		Thier lechzt mit weit heraushängender Zunge, liegt auf dem Bauche.
12 h. 33 m.	40,4	
12 h. 37 m.	40,55	
12 h. 40 m.		Ein zweiter tetan. Anfall, jedoch milder und kürzer als der erste.
12 h. 44 m.	41,4	
12 h. 46 m.	41,9	Ein kurzer Anfall, Thier lechzt wie ein ganz ermatteter Jagdhund.
12 h. 50 m.		Neuer Anfall, darauf heftiger Bewegungsdrang.
12 h. 59 m.	42,65	
1 h. 05 m.		Thier lässt Urin, rennt wie gehetzt im Käfig, worauf es sich ermattet an die Wand drückt.
1 h. 15 m.	41,6	Zustand wird besser, Thier trinkt viel Wasser, wedelt mit dem Schwanze, uncoordinirte Bewegungen.
1 h. 30 m.		Thier wird ruhiger.
1 h. 43 m.	40,35	
2 h. 12 m.	39,6	
2 h. 30 m.	39,1	
4 h. 00 m.	38,3	Genesen.

V.

Hund, derselbe.

10 h. 40 m.	38,25	
10 h. 45 m.	38,3	
10 h. 55 m.		0,001 Strychnin. nitr. subcutan.
11 h. 00 m.		Zittern, Athmung beschleunigt.
11 h. 03 m.	38,75	
11 h. 05 m.		Lechzen und atactische Bewegungen.
11 h. 07 m.		Tonische Krämpfe geringeren Grades.
11 h. 15 m.	39,2	
11 h. 20 m.	39,6	
11 h. 22 m.	39,65	
11 h. 27 m.		0,04 Cocain muriat. subcutan.

11 h. 33 m.	39,7	Fortwährendes Lecken der Lippen, Athmung angestrengt.
11 h. 40 m.	39,9	
11 h. 45 m.	40,0	Durch tactile Reize werden kleinere Krampfanfälle ausgelöst, spontane treten nicht auf.
11 h. 52 m.	40,2	
11 h. 53 m.		Thier lässt reichlich Urin, das Lecken dauert fort. Es treten wieder jene eigenthümlichen Bewegungen auf, die wie durch Hallucinationen des Gesichtes hervorgerufen erscheinen.
12 h. 02 m.	40,4	Nasenträufeln.
12 h. 15 m.	40,5	
12 h. 25 m.	40,6	Thier kann sich nicht auf den Beinen halten, die hinteren Extremitäten gleiten stets rückwärts.
12 h. 30 m.		Thier lechzt wieder, liegt ermattet auf dem Bauche und ist sehr schreckhaft.
12 h. 40 m.	40,55	
12 h. 55 m.	39,85	Thier wedelt beim Rufen mit dem Schwanze.
1 h. 15 m.	39,3	Genesen.

VI.

Kaninchen, weiblich, 1820 g.

9 h. 10 m.	38,8	
9 h. 17 m.	38,5	
9 h. 20 m.	38,6	
9 h. 22 m.		0,06 Cocain muriat. subcutan.
9 h. 25 m.		Tremor und ängstliches Verkriechen.
9 h. 30 m.	38,8	
9 h. 32 m.	38,95	Thier schüttelt mit dem Kopfe, richtet die Ohren auf.
9 h. 35 m.		1/2 mg. Strychnin. nitr. subcutan.
9 h. 40 m.	39,2	Thier zittert heftig und knirscht mit den Zähnen.
9 h. 49 m.	39,4	Ziemlich heftiger Krampf; Trismus, Urinabgang, bei jedem Versuche zu messen reflectorische Krämpfe.
10 h. 10 m.	40,2	Kleinere Krämpfe, Thier liegt ermattet auf der Seite.
10 h. 20 m.	39,9	
10 h. 25 m.	39,95	Thier hat sich aufgerichtet und versucht, fortzukommen.
10 h. 32 m.	39,7	Genesen.

In allen diesen Versuchen ist die Wirkung des Cocains neben der der Krampfgifte eine überraschende: ist eine künstliche Temperaturerniedrigung vorhanden, so compensirt das Cocain diese sofort und in dem Maasse, als ob sie nicht bestanden, dagegen lässt es sich, zuerst applicirt, in seiner Wirkung durch die beiden Krampfgifte nicht beeinflussen. Es könnte sogar dem Unbefangenen scheinen, als ob durch das Krampfgift die Temperaturerhöhung geradezu begünstigt würde, wie es besonders in Versuch IV auffallend ist:

Cocain allein erhöht in 32 Minuten die Temperatur um 1°, in Verbindung mit Strychnin in 39 weiteren Minuten um mehr als 3°. Hier handelt es sich aber sicherlich nur um eine weitere und verstärkte Cocainwirkung, welche ihre Erklärung in der von Langlois und Richet beobachteten Thatsache findet, dass eine eintretende Temperatursteigerung die Wirkung des krampferzeugenden Cocains erhöht. (Vergl. Zutz.)

Dass in Versuch V Strychnin die Temperatur steigert, erklärt sich aus dem oben angegebenen Verhalten des Hundes Krampfgiften gegenüber.

C. Versuche mit Cocain und Laudanin.

I.

Kaninchen, weiblich, 1850 g.

9 h. 12 m.	38,9	
9 h. 25 m.	38,7	
9 h. 30 m.	38,7	
9 h. 35 m.		0,05 Laudanin. muriat. } subcutan. 0,05 Cocain. muriat. }
9 h. 45 m.	38,7	
9 h. 50 m.		Thier ist unruhig, zittert mit dem Kopfe.
9 h. 55 m.	39,1	Athmung sehr frequent.
10 h. 05 m.	39,2	
10 h. 17 m.	39,3	Athmungsfrequenz steigert sich.
10 h. 30 m.	39,1	
10 h. 45 m.	39,0	Thier putzt sich.
11 h. 0 m.	39,0	Genesen.

II.

Kaninchen, dasselbe.

11 h. 15 m.	39,3	
11 h. 20 m.	38,9	
11 h. 25 m.	38,9	
11 h. 27 m.		0,05 Cocain muriat. subcutan.
11 h. 35 m.	39,3	Athmung beschleunigt.
11 h. 44 m.	39,4	
11 h. 55 m.	39,7	
11 h. 57 m.		0,05 Laudanin. muriat. subcutan.
12 h. 03 m.	39,85	
12 h. 10 m.		Athmung sehr frequent, der ganze Körper bewegt sich dabei.
12 h. 13 m.		Reflector. Krampf.
12 h. 17 m.	39,4	Klonische und tonische Krämpfe, Speichelfluss.
12 h. 20 m.	40,2	Thier macht Kaubewegungen, dreht den Kopf öfters nach links rückwärts.
12 h. 33 m.	39,8	
12 h. 45 m.	39,3	

12 h. 53 m.	39,2	
1 h. 03 m.	39,3	
1 h. 20 m.	39,4	Genesen.

III.

Controlversuch.

Kaninchen, weiblich, 1700 g.

2 h. 55 m.	39,1	
3 h. 08 m.	38,9	
3 h. 10 m.	-	0,032 Laudanin. muriat. subcutan.
3 h. 20 m.	39,2	
3 h. 30 m.	38,7	
3 h. 40 m.	38,6	
4 h. 00 m.	38,3	
4 h. 10 m.	38,25	
4 h. 30 m.	38,5	Genesen, jedoch noch etwas ängstlich.
4 h. 45 m.	38,6.	

In den Versuchen mit Laudanin ist ein gewisser Einfluss desselben auf die Cocainwirkung nicht zu verkennen, jedenfalls verhält es sich anders als die reinen Krampfgifte. In Versuch I vermag das Cocain, mit Laudanin zugleich gegeben, die Temperatur nur um 0,6° zu steigern; auch in Versuch II ist wenigstens eine vorübergehende Erniedrigung der (durch Cocain) gesteigerten Temperatur durch Laudanin bemerkbar. In dem Controlversuche war die Dosis zwar sehr gering, aber es trat trotzdem eine Temperaturabnahme von ca. 0,7° auf.

Fassen wir die Resultate unserer Versuche zusammen, so hat sich Folgendes ergeben:

I. Für die temperatursteigernde Wirkung des Cocains bilden die Anästhetica wirkliche Antagonisten: Die Letzteren heben die durch Cocain erzeugte Steigerung der Körpertemperatur prompt und vollständig auf, und während der Dauer der durch das Anästheticum veranlassten temperaturerniedrigenden Wirkung vermag das Cocain keine Steigerung zu erzeugen.

Augenscheinlich sind also durch die Einwirkung der gehirnlähmenden Anästhetica diejenigen nervösen Centren, deren Reizung die Temperatursteigerung erzeugt, so weit gelähmt, dass sich eine erregende Wirkung auf dieselben nicht mehr geltend zu machen vermag.

Die Vorgänge der Wärmebildung und -regulirung stehen freilich während der Narkose nicht still, sie sind aber beeinträchtigt. Man kann sich den Sachverhalt nun auf zweierlei Weise als möglich denken: entweder es sind die sogenannten thermogenetischen

Centren selbst, deren Erregbarkeit durch die Anästhetica zwar nicht aufgehoben, aber doch so weit verringert wird, dass eine erregende Wirkung, wie das Cocaïn sie ausübt, sich nicht mehr geltend zu machen vermag, oder man muss zu der schon mehrfach ausgesprochenen Annahme greifen, dass es besondere, accelerirend auf die Thätigkeit der thermogenetischen wirkende Centren giebt, und dass diese letzteren durch das Cocain erregt, durch die Anästhetica unerregbar gemacht werden. Absolut nothwendig ist zwar diese complicirtere Vorstellung nicht, aber sie hat bei näherer Betrachtung doch Manches für sich: erwägt man, dass während der Narkose die thermogenetischen Centren doch unmöglich ganz unerregbar geworden sein können, so begreift man nicht recht, warum sie unter diesen Umständen nicht durch Cocain erregt werden können. Dagegen können die accelerirenden Centren während der Narkose total gelähmt und daher auch für das Cocain unerregbar geworden sein.

Sehr lehrreich ist in dieser Hinsicht ein Vergleich mit den physiologischen Verhältnissen des Respirations- und des Brechcentrums. Auch das letztere ist eine Art von accelerirendem Centrum für die Thätigkeit des ersteren. Das Brechcentrum wird in der Narkose total gelähmt, so dass auch das Apomorphin es nicht zu erregen vermag, das Respirationscentrum wird dagegen während der Narkose zunächst nur derart beeinflusst, dass die accelerirenden Einflüsse wegfallen, daher die Athmung verlangsamt wird, es behält aber doch selbst in tiefer Narkose seine Erregbarkeit und lässt sich durch Apomorphin trotz der Narkose derart reizen, dass die Athmungsfrequenz bis auf das Achtfache gesteigert werden kann.[1])

In ganz analoger Weise lässt sich der Sachverhalt auch für die Centren der Wärmeregulirung denken: die Erregbarkeit der Hauptcentren (thermogenetischen) wird während der Narkose keineswegs aufgehoben, dagegen werden die accelerirenden Centren total gelähmt und können daher auch durch Cocain nicht mehr erregt werden. Durch den Wegfall der accelerirenden Einflüsse in der Narkose wird die Thätigkeit der Hauptcentren verlangsamt und dadurch die Wärmebildung verringert. Die erregende Wirkung des Cocains auf die accelerirenden Centren wird durch die nachfolgende Narkose leicht und vollständig aufgehoben.

Freilich liegen die Verhältnisse insofern complicirter, als es sich nicht nur um die Intensität der Wärmebildung, sondern auch um die Promptheit der Wärmeregulirung, entsprechend der wechselnden

1) Vgl. Harnack, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. II, S. 254.

Wärmeabgabe, handelt. Gottlieb hat (a. a. O.) gezeigt, dass in der Wirkung des Urethans die Regulirung insofern intact ist, als der Organismus auf eine Verringerung der Wärmeabgabe sofort mit einer Verringerung der Wärmebildung reagirt, also die absolute Temperatur nicht steigt. Leider hat Gottlieb seine Versuche auf andere Anästhetica nicht ausgedehnt. Jedenfalls ist aber die Regulirung während der Narkose in der Richtung gestört, dass der Körper in der Narkose (durch Alkohol, Chloroform, Amylenhydrat etc.) auf gesteigerte Wärmeverluste nicht durch eine sofortige Steigerung der Wärmebildung zu antworten vermag; daher die gesteigerte Gefahr des Erfrierens in tiefem Alkoholcoma etc. Diese Störung der Regulirungsfähigkeit ist eben durch die Lähmung der accelerirenden Centren leicht zu erklären: der Körper bildet wohl fort und fort Wärme, da die thermogenetischen Centren functioniren, aber der an ihn herantretenden Aufgabe, plötzlich erheblich mehr Wärme zu bilden, sind seine regulirenden Centren infolge des Ausfalles der accelerirenden Einflüsse nicht gewachsen.

II. Für die temperatursteigernde Wirkung des Cocains bilden die temperaturerniedrigend wirkenden reinen Krampfgifte keine Antagonisten: Die Temperatursteigerung durch Cocain erfolgt, wie beim gesunden Thiere und trotz der temperaturerniedrigenden Wirkung des Krampfgiftes, in gleichem relativen Grade, und war zuvor Cocain gegeben, so vermag das Krampfgift die Temperatursteigerung nicht zu unterbrechen.

Das ist eine höchst bemerkenswerthe Thatsache, aus der sich zunächst mit Sicherheit schliessen lässt, dass die temperaturerniedrigende Wirkung der Krampfgifte auf anderem Wege zu Stande kommt als die der Anästhetica. Wir haben oben bereits darauf hingewiesen, dass diese Wirkung der Krampfgifte nur als eine erregende gedacht werden kann, und zwar als eine erregende Wirkung auf Centren, die den thermogenetischen gegenüber als Hemmungscentren functioniren, durch deren Einfluss also im normalen Thier die Wärmebildung verringert wird, sobald eine Veringerung der Wärmeabgabe dieses nöthig macht. Werden diese Centren in abnormer Weise durch das Krampfgift erregt (was nur bei Hunden nicht in dem Grade der Fall zu sein scheint), so macht sich ihr Einfluss übermässig geltend, und die Temperatur sinkt, obschon die Wärmeabgabe verringert wird (gefässcontrahirende Wirkung der Krampfgifte). Combinirt man das Cocain mit einem Krampfgifte, so machen sich zwei erregende Wirkungen auf die wärmeregulirenden Vorrichtungen neben einander geltend: eine auf die Hemmungscentren

(Krampfgift) und eine auf die accelerirenden Centren (Cocain). Die letztere überwiegt unter diesen Umständen oder macht sich doch stets trotz der ersteren geltend.

Man könnte freilich noch den Einwurf erheben, es sei nicht erwiesen, dass die temperatursteigernde Wirkung des Cocains sich nicht auch aus einer Lähmung dieser Hemmungscentren durch Cocain erklären liesse, was den einseitigen Antagonismus der Cocainwirkung gegenüber den Krampfgiften immerhin auch verständlich machen würde; allein diese Annahme hat doch weniger Wahrscheinlichkeit für sich: einmal wirkt das Cocain auf das centrale Nervensystem weit mehr erregend als lähmend, und sodann wären in jenem Falle die Anästhetica keine wirklichen Antagonisten für die Cocainwirkung, was sie doch in der That sind; denn dem Cocain gegenüber siegen die Anästhetica und den Krampfgiften gegenüber das Cocain.

Mittel, welche nur jene Hemmungscentren lähmen und dadurch die Temperatur steigern, sind bisher nicht bekannt, ja die Hemmungscentren scheinen überhaupt verhältnissmässig resistent zu sein, da sie auch in der Narkose nicht gelähmt werden. Der Beweis dafür ist dadurch gegeben, dass die in der Narkose eintretende Temperaturabnahme noch viel erheblicher wird, wenn während der Narkose ein Krampfgift in den Körper gebracht wird (Herm. Meyer, Hochheim). Die Krampfgifte wirken übrigens auch auf andere Hemmungscentren, z. B. auf das Centrum der herzhemmenden Nerven in der Medulla, erregend ein.

III. Das temperaturerniedrigend wirkende Opiumalkaloid (Laudanin) verhält sich anders als die eigentlichen Krampfgifte, es übt, wenigstens innerhalb gewisser Grenzen, eine antagonistische Wirkung dem Cocain gegenüber aus. Daraus lässt sich schliessen, dass die temperaturerniedrigende Wirkung des Opiumalkaloids nicht auf seine rückenmarkerregende, sondern auf seine gehirnlähmende Wirkung zurückzuführen ist. Zu demselbem Resultat gelangt auch Gottlieb durch seine Versuche in Hinsicht des Morphins: nach ihm lähmt das Morphin diejenigen Centren, deren Reizung durch den Gehirnstich die Temperatursteigerung erzeugt. Ob dies die thermogenetischen Centren selbst oder die accelerirenden sind, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Gottlieb fand aber auch (in Uebereinstimmung mit früheren Versuchen von Rückert und von Brunton und Cash), dass grössere Dosen von Morphin die Wärmeregulirung auch insofern stören, dass der Organismus auf plötzliche Hemmungen der Wärmeabgabe nicht mit einer entsprechenden Verminderung der Wärmebildung zu reagiren

vermag, und die Temperatur des Körpers daher steigt, wenn die Thiere in einen Wärmekasten gesetzt werden, was bei unvergiftetem Thier nicht der Fall ist. Hieraus wäre zu folgern, dass grössere Morphindosen auch die Hemmungscentren für die Wärmeregulirung lähmen; denn diese sind es doch augenscheinlich, welche bei plötzlicher Veringerung der Wärmeabgabe die Verminderung der Wärmebildung vermitteln, resp. veranlassen.

Uebrigens ist im Allgemeinen zu beachten, dass jede erhebliche und dauernde Veränderung in der absoluten Körpertemperatur eine Störung in den wärmeregulirenden Vorgängen voraussetzt. Steigt die Wärmebildung, so kann die Körpertemperatur nicht steigen, wenn gleichzeitig auch die Wärmeabgabe entsprechend steigt, nimmt die Wärmebildung ab, so kann die Temperatur nicht abnehmen, wenn gleichzeitig auch die Wärmeabgabe entsprechend abnimmt. Ebenso kann eine plötzliche Abnahme der Wärmeabgabe nur dann die Körpertemperatur steigern, wenn nicht gleichzeitig die Wärmebildung auch entsprechend abnimmt u. s. w. Die Veränderung der absoluten Temperatur ist immer nur dann möglich, wenn die compensirenden Vorgänge zu spät oder nicht mit entsprechender Intensität stattfinden.[1]) Für diese Compensirung sorgen aber augenscheinlich die accelerirenden und die hemmenden Centren: sind diese intact, weder abnorm erregt, noch abnorm geschwächt, so erfolgt die Regulirung stets innerhalb der physiologischen Grenzen. Auch ein fiebererzeugendes Agens muss immer damit anfangen, diese Centren zu alteriren, sei es die accelerirenden zu reizen oder die hemmenden zu schwächen, resp. beides zugleich. Dadurch wird die Wechselbeziehung zwischen Centralorgan und Peripherie gestört.

Wir können daher als Resultat dieser und der früheren Versuchsreihen die folgenden Sätze formuliren:

1. Die Krampfgifte müssen, soweit sie temperaturerniedrigend wirken, die Wärmebildung vom Centralnervensystem aus verringern, ohne dass gleichzeitig die Wärmeabgabe entsprechend verringert wird.

2. Die Anästhetica müssen ebenfalls die Wärmebildung verringern, ohne dass die Wärmeabgabe verringert wird (bekanntlich wird hier letztere sogar gesteigert).

Da aber beide dem Cocain gegenüber sich verschieden verhalten, so muss jedenfalls die Verringerung der Wärmebildung auf verschiedene Weise in beiden Fällen zu Stande kommen.

---

1) Vgl. Harnack, Therapeut. Monatshefte. 1894. März.

Die temperaturerniedrigende Wirkung der eigentlichen Krampfgifte beruht wahrscheinlich auf einer Erregung von Hemmungscentren für die Thermogenese, die der Anästhetica wahrscheinlich auf einer Lähmung der accelerirenden Centren, während durch Reizung dieser nämlichen accelerirenden Centren das Cocain temperatursteigernd wirkt.

3. Das Cocain muss die Wärmebildung steigern, ohne dass gleichzeitig die Wärmeabgabe entsprechend gesteigert wird (dieselbe wird Anfangs sogar zweifelsohne verringert). Die Wirkung nur aus einer Verringerung der Wärmeabgabe zu erklären, ist unmöglich, da jedenfalls eine Störung innerhalb der regulirenden Centren vorhanden sein muss. Dass die hemmenden Centren durch Cocain gelähmt werden, ist unwahrscheinlich, wenn auch nicht unmöglich.

4. Die Hemmungscentren für die Thermogenese werden durch die Anästhetica nicht gelähmt (wohl aber vielleicht durch grössere Morphingaben).

5. Die Opiumalkaloide wirken als gehirnlähmende, nicht als krampferregende Gifte temperaturerniedrigend.

Halle a. S. im Juni 1897.

XI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe.

1. Ueber die Oxydation des Acetons und homologer Ketone der Fettsäurereihe.

Von

Dr. Leo Schwarz, Assistenten.

1. Ausscheidung des Acetons bei gemischter Nahrung.

Das Verhalten der umfangreichsten und wichtigsten Gruppen der Fettsäurereihe, nämlich der Alkohole, Aldehyde und Säuren, bei ihrem Durchgang durch den thierischen Organismus ist genügend bekannt. Hiergegen bestehen Lücken unserer Kenntnisse über die Schicksale der Ketone, die zu füllen das Ziel nachstehender Untersuchung ist.

Die zahlreichen Arbeiten über das Aceton sind bisher von zwei Gesichtspunkten aus durchgeführt worden. Sie beschäftigen sich entweder mit Einzelheiten der physiologischen Wirkung, oder sie gehen den mannigfachen klinischen Beziehungen des Acetons nach.

In welchem Umfange der thierische Organismus aber befähigt ist, Aceton und andere Ketone oxydativ anzugreifen, blieb unerörtert, obwohl von der Lösung dieser Frage die Auffassung der Bedeutung des Acetons als Stoffwechselproduct abhängt.

Albertoni[1]) spricht zwar die Vermuthung aus, dass sämmtliches eingeführte Aceton durch Nieren und Lungen den Körper verlasse, bringt aber keine experimentellen Belege für diese Anschauung bei. Tappeiner[2]) schätzt bei seinen Inhalations-Experimenten die Menge ausgeathmeten Acetons auf mehr als die Hälfte des aufgenommenen. Erst P. Bongers[3]) untersucht quantitativ, wie viel

1) Acetonaemie und Diabetes. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII, 1884, S. 218.

2) Ueber die giftigen Eigenschaften des Acetons. Deutsch Archiv f. klin. Med. Bd. XXXIV, 1884, S. 450.

3) Ueber die Ausscheidung körperfremder Stoffe in den Magen. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV, 1895, S. 433.

von innerlich gereichtem Aceton in den Harn übertritt. Er fand bei einem Hunde im Urin der auf die Einflössung folgenden vier Tage von 20 ccm Aceton etwa den vierzigsten Theil zurück. —

Die Menge Acetons, die auf dem bereits von Peters und Kaulich als für die Acetonausscheidung wichtig erkannten Wege der Exhalation den Körper verlässt, blieb noch unermittelt. Sehr hoch im Vergleich zum Nierenantheil wird diese Menge veranschlagt von Enrico Reale,[1]) der Patienten in eine durch eine Kältemischung gekühlte Flasche mit doppelt durchbohrtem Kork athmen liess und in der condensirten Ausathmungsluft kräftige Acetonreaction erweisen konnte.

Eine Betheiligung des Darmes an der Acetonausscheidung findet erwiesenermaassen nicht statt.

Um somit eine complete Acetonbilanz aufstellen zu können, war es erforderlich, Harn und Ausathmungsluft quantitativ in Untersuchung zu ziehen.

Zunächst wurde in einer grossen Zahl von Versuchen die Menge des von verschiedenen Dosen in den Harn übertretenden Acetons ermittelt. Als Versuchsthiere dienten fast ausschliesslich Hunde, an Kaninchen wurden nur einige orientirende Versuche unternommen, die den am Hunde gefundenen analoge Verhältnisse ergaben. Die Thiere erhielten gemischte Kost.

Vor Darreichung des Acetons wurde regelmässig, um den physiologischen Acetongehalt des Harnes zu ermitteln, die 24stündige Harnmenge auf Aceton untersucht. Am Schlusse jeder Beobachtungsperiode wurde der Harn durch Expression der Blase entnommen, sonst unter Cautelen gegen die Abdunstung des Acetons gesammelt. Hierzu genügt es, den vom abschüssigen Boden des gewöhnlichen Hundekäfigs fliessenden Harn durch ein kurzes Verbindungsrohr in eine mit doppelt gebohrtem Kork versehene, mit etwas Wasser beschickte Flasche zu leiten. Der Harn fliesst durch ein bis auf den Boden der Flasche reichendes Glasrohr zu; in die zweite Korköffnung kommt ein capillar ausgezogenes Glasrohr.

Das verwendete Acetonpräparat war durch fractionirte Destillation nach Ansäuern mit Schwefelsäure gereinigt. Zur quantitativen Bestimmung des Acetons bediente ich mich für wässrige Lösungen der jodometrischen Methode von Messinger[2]), für den Harn ihrer

---

1) Metodo di Ricerca dell' Acetone nell' aria espirata. Rif. Medica, n. 93, 1891. Estratto.

2) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. Bd. XXI, 1888, S. 3366.

Ausarbeitung von Huppert[1]). Eine Reihe von Bestimmungen in Harnen denen titrirte Acetonmengen zugesetzt waren, ergab, von der absoluten Menge des zugesetzten Acetons unabhängig, Resultate von 96—97 Proc.

Dabei wurde beim Destilliren fast bis zur Trockne eingedampft und das Destillat nach dem Zusatz von Natronlauge und Jodlösung zur Erzeugung des Jodoformniederschlages kräftig mehrere Minute lang geschüttelt.[2])

Die nachstehende Tabelle, in die auch die Resultate einiger später zu besprechender Athmungsversuche aufgenommen sind, macht ersichtlich, wie viel von einverleibtem Aceton in den Harn übertritt, a) bei subcutaner, b) bei stomachaler Application mittelst Schlundsonde, wobei immer der an der Sonde haften gebliebene Rest der Lösung zurückbestimmt wurde.

Die Berechnung der auf 1 kg Thier von der verabreichten entfallende Acetonmenge wurde mit Hinweglassung der Decimilligramme angestellt. Das Verhältniss der ausgeschiedenen zur eingeführten Acetonmenge konnte in jenen Fällen nur approximativ ermittelt werden, wo, bei bestehender physiologischer Acetonurie, vom wiedergefundenen Aceton ein physiologisches Mittel abgezogen werden musste. Es wurde in allen Fällen, wo das Harndestillat überhaupt Jodoformreaction gab, diese Reaction auf Aceton bezogen. Freilich ist diese ausschliessliche Beziehung der Lieben'schen Jodoformreaction auf Aceton gewiss nicht in allen Fällen richtig. Denn es ereignete sich, dass die Proben nach Gunning (Ammoniak und Jodtinctur), Reynold-Gunning (Lösung frisch gefällten Quecksilberoxyds), Legal (Nitroprussidnatrium und Lauge, dann Essigsäure), le Nobel (Nitroprussidnatrium und Ammoniak, dann ein Tropfen Säure)[3]) versagten oder nur zum Theil positiv ausfielen, in Fällen, die, nach der Intensität der Lieben'schen Reaction zu schliessen, schon weit innerhalb des Bereiches ihrer Wirksamkeit gelegen waren.[4]) Diese Verhältnisse wurden jedoch im Einzelnen nicht weiter verfolgt.[5])

1) Neubauer-Huppert, Analyse des Harnes. 9. Aufl. 1890, S. 473.

2) s. Collischonn, Ueber die gebräuchlichen Acetonbestimmungen. Chem. Centralblatt 1890, Bd. II, S. 978.

3) Dieser Reaction wird besonderer Werth zuerkannt von Flückiger (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. IX, 1885, S. 323).

4) S. die vergleichenden Untersuchungen von v. Jaksch über die untere Grenze der einzelnen Reactionen. (Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin, Hirschwald, 1885.)

5) Auch E. Salkowski betont (Pflüger's Archiv, Bd. LVI, 1894, S. 339), dass der positive Ausfall der Jodoformreaction im Harndestillat durchaus nicht immer auf Aceton bezogen werden dürfe. Man müsse auch Aldehyd ausschliessen können.

Tabelle I.

Vers. Nr.	Datum	Körpergew. des Hundes in g	Einverleibtes Aceton in mg	mg Aceton auf 1 kg Körpergew.	24 stündige Harnmenge in ccm	Acetongehalt des Harnes in mg	Verhältniss d. Harn-Acetons zum einverleibten i. Proc.	4 stündige Aceton-Exspiration in mg	Verhältniss d. exhalirt. zum einverleibten Aceton i. Proc.	Bemerkungen
a) subc. 1.	28. X.	2150	1531,8600	713	325	17,9294	1,2	—	—	
	29. „	—	—	—	295	—	—	—	—	
2.	1. XI.	1870	—	—	180	0,5802	—	—	—	
	2. „	—	382,9650	205	217	2,1274	0,4	—	—	
	3. „	—	—	—	150	0,7736	—	—	—	
b) per os 1.	4. XI.	—	—	—	125	—	—	—	—	
	5. „	1840	72,5260	45	150	—	—	19,4387	26,0	
2.	3. XI.	2000	357,9815	176	—	—	—	96,2890	26,8	
3.	25. XI.	—	—	—	118	—	—	—	—	
	26. „	3900	1056,6366	271	} 233	} 15,7718	} 1,5	304,6050	28,8	
	27. „	—	—	—				—	—	
4.	20. XI.	—	—	—	160	2,4175	—	—	—	
	21. „	2770	942,6316	340	} 340	} 14,5050	} ca. 1,1	298,8030	31,7	
	22. „	—	—	—				—	—	
	23. „	—	—	—	183	1,9340	—	—	—	
5.	13. XI.	—	—	—	137	0,8703	—	—	—	
	14. „	2200	936,4260	426	} 200	} 15,4720	} ca. 1,4	307,5060	32,9	
	15. „	—	—	—				—	—	
6.	19. X.	—	—	—	425	2,9977	—	—	—	Starke
	20. „	9500	7687,6500	809[1])	540	90,3400	ca. 1,1	—	—	Intoxic.-[1])
	21. „	—	—	--	429	3,2878	—	—	—	Erschngn.
7.	26. XI.	—	—	—	280	3,9647	—	—	—	Ver-
	27. „	3600	2990,9310	831	} 310	} 37,4616	} ca. 1,1	986,3400	33,0	giftungs-
	28. „	—	—	—				—	—	Symptome
	29. „	—	—	—	175	2,0307	—	—	—	deutlich
	30. „	—	—	—	251	2,9010	—	—	—	
8.	6. XI.	—	—	—	160	5,8020	—	—	—	dsgl.
	7. „	1800	1530,9897	851	120	25,1420	} ca. 1,5	450,4900	29,4	
	8. „	—	—	—	107	7,4459		—	—	
	9. „	—	—	—	86	3,8690	—	—	—	
9.	26. X.	—	—	—	620	—	—	—	—	Schwerer
	27. „	9320	15310,1871	1643	711	647,6076	}	—	—	Aceton-
	28. „	—	—	—	562	56,9370	4,7	—	—	rausch.
	29. „	—	—	—	700	6,9846		—	—	
	30. „	—	—	—	520	1,8059		—	—	

1) Albertoni (l. c. p. 224) hingegen sah Hunde noch 1 g Aceton symptomlos vertragen.

Auf den Umfang der Verbrennung scheint die Art der Einverleibung, ob subcutan oder per os, ohne Einfluss zu sein; die beiden Abschnitte a) und b) der Tabelle zeigen in dem Verhältniss des Harnacetons zum einverleibten Aceton gute Uebereinstimmung. Bemerkenswerth erscheint die Thatsache, dass das Procentverhältniss des ausgeschiedenen zum eingeführten Aceton in weiten Grenzen von der auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Menge unabhängig bleibt: Von 271 bis 851 mg per 1 kg verlassen 1,1 bis 1,5 Proc. unangegriffen die Nieren, ein Befund, der in den Verhältnissen bei der Exspiration eine Analogie findet. Erst wenn der Acetonwerth per 1 kg auf 1,6 g steigt, schnellt auch die Ausscheidungsrelation von dem niedrigen Durchschnittswerth von 1,3 empor auf 4,7 Proc. Hingegen erscheinen von 205 mg per Körperkilo nur mehr 0,4 Proc. im Harne wieder, und von 45 mg per 1 kg tritt schon nichts mehr in den Harn über. —

Nach dem Ausgeführten muss der Nierenweg als für die Acetonausscheidung unbeträchtlich bezeichnet werden; hingegen lieferte die Untersuchung der Exspirationsluft bedeutend höhere Werthe.

Bei der Untersuchung dieser kam eine Versuchsanordnung in Verwendung, wie sie ähnlich von Subbotin bei seinen Experimenten mit Alkohol benutzt worden ist.[1]) Zur Beherbergung des Versuchsthieres diente eine hermetisch verschliessbare Glasglocke, durch welche mittelst einer Wasserstrahlpumpe ein Luftstrom in regulirbarer Stärke durchgesaugt wurde. Die eingesaugte Luft strich durch eine Drechsel'sche Flasche mit destillirtem Wasser; der Exspirationsstrom hatte ein System solcher Flaschen zu passiren, die, je nach der Menge des zu erwartenden Acetons, mit wechselnden Quantitäten destillirten Wassers gefüllt waren und durch einfache Ausschaltung während des Versuches nach Bedarf, eine um die andere, frisch gefüllt werden konnten.

Zum Zurückhalten des Acetons diente ausser den Wassermengen in diesen Flaschen stets noch eine Quantität destillirten Wassers, das in den Glockenraum selbst gebracht wurde, in eine den Boden der Glocke einnehmende Zinkblechschale mit durchlochtem Deckel, der unmittelbaren Unterlage der Thiere. Durch diese Wassermenge mit ihrer breiten Oberfläche wurde ein beträchtlicher Theil des im Glockeninneren verdunstenden, resp. des exhalirten Acetons absorbirt.

Blinde Versuche erwiesen die Schlussfähigkeit dieses Athmungsapparates und lehrten, dass bei genügender Menge vorgelegten destillirten Wassers — um 0,5 g Aceton zurückzuhalten, genügten ca. 10 l — in die Glocke gebrachtes Aceton nahezu quantitativ wiedergefunden wird. Dabei war die Intensität der Durchlüftung, messbar an der Zahl der in der Minute durchtretenden Luftblasen, eben hinreichend, um ein in der Glocke befindliches Thier vor Dyspnoe zu bewahren.

So fanden sich von 209 mg in die Glocke gegebenen Acetons nach 17stündiger Luftdurchleitung 166 mg im Schalenwasser, 27 und 11 mg

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. VII, 1871, S. 361.

in den ersten beiden der vorgelegten Waschflaschen, die folgenden gaben keine Jodoformreaction mehr. Es wurden demnach 98,08 Proc. wiedergefunden. Das gleiche Ergebniss hatte ein anderer Versuch mit der ganz geringen Acetonmenge von 15 mg.

Bei den Exhalationsversuchen nun wurden die Thiere unmittelbar nach der Schlundsondenfütterung in die Glocke gebracht. In der ersten Serie von Versuchen verblieben sie darin nur den behufs Orientirung willkürlich gewählten Zeitraum von vier Stunden. Während dieser Zeit wurden, wie obige Tabelle[1]) lehrt, von 45—851 mg Aceton per Körperkilogramm 26—33 Proc. zurückgefunden. Es ergab sich also eine noch grössere, von den absoluten Mengen in weitem Ausmaass unabhängige Constanz in den ausgeschiedenen Quoten, als bei den Untersuchungen des Harn-Acetons.

Wurden die Thiere nach einigen Stunden von Neuem in die Glocke gebracht, so kamen neuerdings nicht unbeträchtliche Quantitäten zur Ausathmung. Bei mittleren Dosen, bis zu 800 mg auf 1 kg, erstreckte sich die Exhalation nicht über 24 Stunden, bei 1700 mg per kg war sie erst nach 32 Stunden beendet.

Einem so langen Glockenaufenthalt stellte sich die Schwierigkeit entgegen, dass durch den in diesem Zeitraum in die Glockenschale gelassenen, gleichfalls acetonhaltigen Harn das Resultat der Athmungsuntersuchung nothwendig getrübt werden musste. Deshalb wurde in einem Versuche einem Hund der Blasenhals abgebunden. Das Thier ging nach 20 Stunden in der Glocke zu Grunde, nachdem es von 993 mg 535, i. e. 54 Proc. exspirirt hatte.

In den späteren Versuchen, als die Nierenquote bereits festgestellt war, wurde auf die Vermengung des Schalenwassers mit Harn nicht weiter Rücksicht genommen, sondern nach 24stündigem Verweilen der Thiere in der Glocke ein aliquoter Theil des Schaleninhalts, der überdies noch durch Athmungscondenswasser von den Glockenwänden her vermehrt war, der Bestimmung nach Messinger-Huppert unterzogen, in den Vorlagen der Acetongehalt durch directe Titration ermittelt.

Die Resultate dieser Versuche sind in Tabelle II auf umstehender Seite zusammengestellt. Wie diese Tabelle zeigt, verlassen von 308 bis 631 mg Aceton pro Kilo im Mittel 59,1 Proc. unverbrannt durch Lungen und Nieren den Körper. Von 2152 mg pro Kilo aber kommen 76,9 Proc. zur Ausscheidung. Hervorhebung verdient der Befund, dass auch die geringe Menge von 3,5 mg auf 1 kg nicht völlig verschwindet, sondern dass 18,2 Proc. davon im Exhalat wieder

1) s. S. 171.

erscheinen. Da ferner bei meiner Versuchsanordnung ein Wiedereinathmen bereits ausgeathmeten Acetons nicht ausgeschlossen ist, so wird unter normalen Bedingungen die unangegriffen ausgeschiedene Acetonmenge noch etwas grösser sein, als oben gefunden worden ist.

Tabelle II.

Vers. Nr.	Körpergew. des Hundes in g	Per os gereichtes Aceton in mg	mg Aceton auf 1 kg Körpergewicht	Aceton im Glockenapparat in mg	Verhältniss des ausgeschiedenen zum gereichten A. in Proc.	Bemerkungen
1.	3300	1030,5706	312	630,3390	61,1	
2.	3220	1022,4025	317	599,5400	58,7	
3.	3520	1085,0600	308	570,5772	52,6	
4.	2500	993,2915	397	535,9114	54,0	Unterbindung des Blasenhalses.
5.	2150	1093,1935	508	540,5530	49,5	
6.	3610	2276,6948	631	1328,1512	58,3	
7.	3400	7318,2534	2152	5627,94	76,9	42 Stunden in der Glocke.
8.	3100	10,9270	3,5	2,0307	18,2	In der Glocke nicht geharnt.

Der nicht zur Ausscheidung kommende Acetonantheil beläuft sich, wie aus der Tabelle ersichtlich, bei mittleren Dosen (d. i. bei ca. 0,3—0,6 g per Kilo) immerhin auf etwa 40 Procent. Dass dieses Aceton thatsächlich vollständig oxydirt worden ist, könnte exact vielleicht durch eine gasanalytische Versuchsanordnung bewiesen werden, der sich jedoch wegen der Dauer der Acetonausscheidung und der Möglichkeit einer Nebenwirkung der Ketone auf den Stoffwechsel grosse Schwierigkeiten entgegenstellen. Berücksichtigt man jedoch, wie gleich des Näheren ausgeführt werden wird, dass irgend welches Zwischenproduct der Acetonausscheidung im Harn nicht gefunden wird, ferner die theoretisch möglichen Zwischenproducte, wie z. B. Brenztraubensäure, Mesoxalsäure, vom Körper leichthin zerstört werden[1]), so ist man wohl berechtigt, die bei der Acetonbilanz fehlenden Mengen als der Oxydation anheimgefallen anzusehen.

1) s. Pohl, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII, 1896, S. 421 u. 422. Ueber die minimale Formiatausscheidung nach Acetonfütterung s. d. Archiv Bd. XXXI, 1893, S. 297.



Folgender Versuch wurde in dieser Richtung angestellt:

Ein Hund von 7 kg bekam durch 20 Tage täglich 7 g Aceton in 150 ccm Wasser in den Magen. Der gesammelte Harn wurde vergeblich auf Brenztraubensäure untersucht.

Mit Rücksicht auf eine Bemerkung Huppert's[1]), dass das Verhalten der Ketone in Bezug auf Glykuronsäurepaarung so gut wie nicht bekannt, wurde auf Reductionsvermögen und Drehungsvermögen des acetonhaltigen Harnes geachtet. Er reducirte Fehling'sche Lösung weder direct, noch nach Kochen mit Salzsäure und drehte nicht stärker links als vor Beginn der Acetonfütterung, enthielt demnach keine gepaarte Glykuronsäure.

Da Albertoni und Pisenti[2]) dem Aceton in der Dosis von 1 g auf 1 kg schwere nierenschädigende Wirkung vindiciren wurde im Laufe dieses Versuches der Harn wiederholt auf Eiweiss untersucht. Er gab niemals eine Reaction, ein Befund, der mit einer Beobachtung A. Baginsky's[3]) über die Unschädlichkeit des Acetons auf die Hundeniere in bestem Einklang steht. Das Thier war am Schlusse des Versuches nur etwas abgemagert, blieb aber sonst gesund.

2. Acetonausscheidung in ihrer Abhängigkeit von der Fütterungsart.

Von den vorstehend gewonnenen Erfahrungen aus konnte an die Untersuchung der Acetonbilanz bei verschiedenen Ernährungsverhältnissen geschritten werden.

Nachdem von v. Jaksch[4]) die Lehre von der Entstehung des Acetons aus dem Zerfall von Eiweisskörpern aufgestellt worden, beobachtete G. Rosenfeld[5]) das Auftreten von Aceton im Harn gesunder Menschen bei Einhalten reiner Fleischdiät und das Verschwinden desselben bei Kohlehydrat-Zufütterung. Auch die diabetische Acetonurie erfährt durch Beigabe von Kohlehydraten zur Kost des Patienten eine Verminderung. Diese klinischen Beobachtungen wurden durch viele andere Autoren, in letzter Zeit besonders durch Weintraud und Hirschfeld bestätigt und erweitert.

Ersterer constatirte[6]), dass sowohl eine diabetische, als auch eine durch mehrtägige Enthaltung von Kohlehydraten im Selbstversuch erzeugte Acetonurie durch Nahrungsaufnahme überhaupt eine Einschränkung erfuhr, wenn die Nahrung auch nur in Fleisch und Fett bestand. Allerdings schreibt auch er den Kohlehydraten die gleiche Wirkung in viel höherem Maasse zu. — An demselben Dia-

1) l. c. S. 119.
2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIII, 1887, S. 393.
3) Archiv f. Kinderheilkunde Bd. IX, 1888, S. 1.
4) Ueber Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885.
5) Deutsche med. Wochenschrift 1885.
6) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXXIV, 1894, S. 169.

betiker beobachtete Weintraud ferner andauernde Acetonurie bei vollständigem Stickstoffgleichgewicht, während also weder ein gesteigerter Umsatz von Nahrungseiweiss, noch eine Abschmelzung von Körpereiweiss stattfand.

Und Hirschfeld [1]) neigt auf Grund der Ueberlegung, dass beim Diabetes oft beträchtliche Acetonurie besteht ohne Einschmelzung von Organeiweiss, dass ferner die Acetonurie bei Unterernährung durch reichliche Fettzufuhr nicht beseitigt wird, obgleich der Stickstoffverlust vollständig aufgehoben wird, und andererseits trotz fortdauernder Einbusse des Körpers an Eiweiss bei Inanition eine mässige Menge von Kohlehydraten die Acetonurie bedeutend einschränkt, der Anschauung zu, die Bildung des Acetons erfolge nicht durch den Zerfall von Körpereiweiss, sondern infolge des Fehlens von Kohlehydraten.

Welches auch immer die Quelle des Acetons sein mochte, so war zu erwarten, dass bei Weglassung der Kohlehydrate aus der Nahrung, sowie bei völliger Nahrungsentziehung, in Uebereinstimmung mit den eben angeführten Resultaten der Versuche am Menschen, die oxydative Potenz des Thierkörpers eingeführtem Aceton gegenüber eine Herabsetzung, durch Combinirung der Acetonfütterung beim Hungerthier mit gleichzeitiger Darreichung von Kohlehydraten hingegen eine Stärkung erfahren müsste.

Durch die in dieser Hinsicht angestellten Versuche wurden diese Voraussetzungen jedoch nicht bestätigt. Um sichere Vergleichszahlen zu gewinnen, wurden die Thiere zunächst bei gemischter Kost einer Acetonfütterung unterzogen (a) folgender Tabelle III), dann folgte b) die Periode der Fleischdiät, resp. der vollständigen Carenz, worauf neuerdings die Acetonbilanz für die gleiche Menge, bezogen auf 1 kg Körpergewicht, aufgestellt wurde.

Tabelle III.

	Datum	Körpergew. des Hundes in g	Aceton per os in mg	Aceton auf 1 kg in mg	Ausgeschiedenes Aceton in mg	Verhältniss des ausgeschiedenen zum eingeführten A. in Proc.	Bemerkungen
a)	16. XII.	2150	1093,1935	508	540,5530	49,5	In der Zwischenzeit reine Fleichkost.
b)	22. „	1900	972,1650	512	505,4400	52,0	
a)	3. XII.	3220	1022,4025	317	599,5400	58,7	Viertägige Carenz.
b)	7. „	2620	799,8057	305	496,9780	62,2	

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXVIII, 1895, S. 176.

Wie die Tabelle lehrt, haben die geänderten Ernährungsbedingungen auf die Grösse der Acetonoxydation keinen merklichen Einfluss ausgeübt. Denn, wenn in beiden Fällen die Procentzahlen des wiedergefundenen Acetons etwas höher liegen als in den Vorversuchen, so fällt diese Differenz erstens noch in das Bereich physiologischer Schwankung, ferner sollten von den Werthen des wiedererschienenen Acetons jene Acetonmengen in Abzug gebracht werden, die, im Laufe der 24 stündigen Versuchszeit, infolge der Stoffwechselalteration (Fleischdiät, Inanition) in den Urin übergehen. Allerdings dürfen diese Mengen nicht hoch veranschlagt werden.

Denn die Untersuchung des Harnes bei reiner Fleischfütterung und im Hunger ergab Werthe, die sich nur wenig über das Niveau physiologischer Acetonurie erheben.

Ein Hund von 3,7 kg, dessen 24 stündiger Normalharn 0,967 mg Aceton enthielt, schied während einer achttägigen Fütterung mit je 100 g Pferdefleisch durchschnittlich im Tag 2,0241 mg Aceton aus. Dabei hatte er am Schlusse der Beobachtungsperiode 650 g seines Körpergewichtes eingebüsst. Durchfall war nicht aufgetreten.

Ein anderer Hund mit einer Normalausscheidung von 3,0944 mg lieferte im Durchschnitt von 5 Hungertagen täglich 11,0238 mg Aceton, während dabei der Gewichtsbestand von 2030 auf 1490 g einschmolz. In der Exspirationsluft war kein Aceton nachweisbar.

Ein Hund von 9 kg schied sogar während viertägiger Carenz nur durchschnittlich 6,1888 mg Aceton in 24 Stunden aus.

Der Versuch über den Einfluss von Kohlehydratzufütterung auf die Verbrennung des Acetons nahm folgenden Verlauf.

Nach viertägigem Fasten erhält ein Hund von 2430 g, analog den Versuchen Nr. 4 und 5 (s. S. 171), 387 mg Aceton pro Kilogramm und exspirirt davon im Laufe von 4 Stunden 33,7 Proc. Am nächsten Tage wird ihm die gleiche Menge Acetons zugleich mit 50 g Glykose per os verabreicht: die Ausathmungsluft der folgenden 4 Stunden enthält 30,4 Proc. des eingeführten Acetons. Beide Werthe stimmen mit den für die Norm ermittelten gut überein.

Die Oxydationskraft des hungernden Thieres für eingeführtes Aceton wird also durch zugefüttertes Kohlehydrat nicht beeinflusst.[1])

Hier möge auch die Beobachtung Platz finden, dass ein experi-

1) Während des Druckes dieser Arbeit ist eine Veröffentlichung von Geelmuyden erschienen (Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIII, 1897, Heft 4 u. 5, S. 431), die in ihrem ersten Theil gleichfalls die Acetongesammtbilanz bei gewöhnlicher Kost und im Hunger behandelt. Geelmuyden gelangt mit Hilfe einer umständlicheren Methodik zu Ergebnissen, die mit den oben erörterten übereinstimmen.



mentell, mittelst salzsaurem Tetrahydro-β-Naphtylamin[1]) am Hunde erzeugtes Fieber keine Acetonurie zur Folge hatte.

3. Oxydation des Acetons ausserhalb des Körpers.

Der Schwerverbrennbarkeit des Acetons im Thierkörper entspricht die Langsamkeit und Unvollständigkeit, mit der es extra corpus bei Bruttemperatur oxydativ angegriffen wird. 200 mg Aceton in 1 procentiger Lösung wurden in verschlossenem Kolben zusammen mit einer zur Oxydation mehr als hinreichenden Lösung von Kaliumpermanganat auf dem Wasserbad bei 40° C. gehalten. Nach 8 Stunden wurde der Permanganatüberschuss durch schwefligsaures Natron entfärbt, hierauf das Reactionsgemenge direct titrirt. Die Titration ergab 186, in einem Parallelversuch 178 mg Aceton.

Bei höherer Temperatur und langer Einwirkung des Permanganats sah allerdings Hercz[2]) beträchtliche Antheile Acetons der Oxydation unterliegen.

Versuche, das Aceton durch Zusatz von Kohlehydraten der Permanganat-Oxydation zugänglicher zu machen, führten nicht zu übereinstimmenden Resultaten. Sie wurden abgebrochen, da auch der Thierversuch nicht die Aufmunterung bot, in dieser Richtung fortzufahren.

Bei den nun zu schildernden Versuchen wurden Acetonlösungen der Einwirkung von Organextracten ausgesetzt. Auch bei dieser Versuchsanordnung trat die beträchtliche Resistenz des Acetons oxydativen Einflüssen gegenüber zu Tage. Immerhin gelangte in allen derartigen Versuchen ein kleiner Theil des zugesetzten Acetons zur Verbrennung. Beträchtlicher wurde die Oxydation, nachdem die Versuchsanordnung durch Verwendung einer Schüttelvorrichtung für das Oxydationsgemenge eine Abänderung erfahren.

Als oxydirende Lösungen dienten Extracte, die aus den zerkleinerten Organen frisch getödteter Thiere durch drei- bis vierstündige Digestion mit physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von etwas doppeltkohlensaurem Natron bei 40° C. gewonnen waren. Unterwirft man ein solches Organextract direct der Destillation, so giebt, wie schon Rajewsky[3]) gefunden hat, das Destillat die Jodoformreaction; so betrug z. B. bei einer Hundeleber von 200 g die Jodoformmenge im Destillat 10 mg.

Die Versuche wurden in der Art eingerichtet, dass die eine Hälfte des Extractes direct mit einer Acetonlösung von bekanntem Gehalt beschickt,

1) S. Richard Stern, Virch. Arch. Bd. CXV, 1869, S. 14.

2) Ueber das Verhalten einiger Ketone zu Oxydationsmitteln. Liebig's Ann. Bd. CLXXXVI, 1877, S. 257.

3) Pflüger's Archiv Bd. XI, 1875, S. 122.

die andere, zur Vernichtung des oxydativen Fermentes, zunächst abgekocht wurde, worauf sie, sobald sie erkaltet, den gleichen Zusatz erhielt. Hierauf verblieben die verschlossenen geräumigen Kolben mehrere Stunden unter öfterem Umschwenken im Brutschrank bei 40° C., resp. sie wurden in den späteren Versuchen in die Schüttelvorrichtung eines Motors eingespannt und auf entsprechend erwärmtem Sandbad einige Stunden lang in kräftiger Bewegung erhalten.

Wie die Tabelle IV zeigt, unterliegt die Wirksamkeit der Organauszüge ziemlichen Schwankungen. Die nicht wiedergefundenen, d. h. oxydirten Acetonmengen sind in der letzten Colonne in Procenten ausgedrückt, bezogen auf die in den gekochten Extracthälften gefundenen Werthe. Diese sind, mit wenigen Ausnahmen, höher ausgefallen, als die zugesetzte Acetonmenge, und zwar deshalb, weil bei der jodometrischen Bestimmung des Acetons die jodbindende Substanz der Organe selbst mit als Aceton in Rechnung gezogen ist.

Tabelle IV.

Vers. Nr.	Thier	Organ	Gewicht des Organs in g	mg Aceton zugesetzt	mg Aceton zurückgefunden		Proc.	Bemerkungen
					mit Aufkochen	ohne Aufkochen		
1.	Hund	Leber	210	766	774	762	1,6	
2.	=	=	180	95	101	87	13,9	
3.	=	=	830	367	378	366	5,8	
4.	=	=	500	226	233	221	5,2	
5.	=	=	410	112	117	105	10,3	
6.	=	=	174	219	—	189	—	Motorschüttelung.
7.	=	=	450	219	229	170	25,8	=
1.	Rind	Niere	180	95	94	87	7,4	
2.	Hund	=	35	95	98	85	13,3	
3.	=	=	105	226	239	191	20,1	Motorschüttelung.
1.	Hund	Lunge	620	367	381	363	4,7	
2.	=	=	220	226	224	217	3,4	
1.	Hund	Muskel	370	95	97	84	13,4	

4. Ueber den Ursprung des Acetons.

Nur beiläufig, als dem Plane meiner Untersuchungen ferner liegend, wurde das Studium der Frage nach der Quelle des Acetons im Organismus in Angriff genommen.

Sowohl aus Eiweisskörpern, als aus Kohlehydraten ist es bereits gelungen, Aceton abzuspalten. Allerdings waren es immer tiefgehende Eingriffe, die erst zur Acetonbildung führten. Guckelberger[1]) fand Aceton, als er Caseïn, Albumin und Fibrin mit Schwefelsäure

1) Annalen d. Chemie u. Pharmacie Bd. LXIV, 1847, S. 39.

und Manganhyperoxyd oder mit Schwefelsäure und chromsaurem Kali der Destillation unterwarf. Guckelberger selbst hebt am Schlusse seiner Mittheilung Folgendes hervor: „Es wäre gewiss ein Irrthum, wenn man glauben wollte, die beschriebenen Producte seien durch einfache Oxydation der Körper entstanden, aus denen sie erhalten wurden; es unterliegt keinem Zweifel, dass der Bildung dieser Producte eine Spaltung der ganzen, das Caseïn z. B. constituirenden Gruppe von Atomen in mehrere Gruppen durch Schwefelsäure vorangeht, dafür spricht schon die vorn mitgetheilte Beobachtung, dass die flüchtigen Producte in reichlicher Menge erhalten werden, wenn die Lösungen von Käsestoff etc. in Schwefelsäure erst längere Zeit gestanden hatten."

Guckelsberger's Befund erfuhr durch v. Jaksch (l. c.) Nachprüfung und Bestätigung.

Ohne Zusatz von Oxydationsmitteln erhielt Weyl[1]) Jodoformreaction bei der Destillation von gefaultem Amyloid mit Schwefelsäure, und in jüngster Zeit wies Rudolf Cohn[2]) bei der Spaltung von Caseïn durch Kochen mit concentrirter Salzsäure einen die Jodoformreaction gebenden Körper nach, der, wie er ausführt, „höchstwahrscheinlich" Aceton ist.

Die Befunde von Aceton aus Kohlehydraten gehen bis auf Fremy[3]) zurück, der schon im Jahre 1835, also wenige Jahre nach Ermittelung der Zusammensetzung des Acetons durch Liebig und Dumas, Aceton elementaranalytisch unter den Producten sicherstellte, die entstanden, als er Rohrzucker, Stärke und Gummi mit gepulvertem Kalk trocken destillirte.

Rochleder und Kawalier[4]) fanden die Entstehung von Aceton aus Dextrose durch Alkaliwirkung. Nencki und Sieber[5]) haben bei ihren Versuchen über die Zersetzung des Traubenzuckers durch Alkalien bei Bruttemperatur nicht nach Aceton gefahndet. Ebenso hat Smolka[6]), der Traubenzucker mit Kaliumpermanganat oxydirte, die flüchtigen Oxydationsproducte nicht in den Kreis seiner Untersuchung gezogen.

Es schien also des Versuches werth, Eiweiss und Kohlehydrate

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. I, 1877, S. 339.

2) Deutsche med. Wochenschrift Nr. 8 v. 18. Febr. 1897, Vereinsbeilage S. 40.

3) Annalen d. Chemie u. Pharmacie Bd. XV, 1835, S. 277.

4) Journal f. prakt. Chemie Bd. XCIV, cit. nach Tollens, Handbuch der Kohlehydrate Bd. I, S. 47.

5) Journal f. prakt. Chemie N. F. Bd. XXIV, 1881, S. 498.

6) Monatshefte f. Chemie Bd. VIII, 1887, S. 1.



der Oxydation zu unterziehen unter Bedingungen, die den Verhältnissen des thierischen Organismus einigermaassen nahe kämen, und unter den Oxydationsproducten nach Aceton zu suchen. Die Versuche wurden daher bei einer Temperatur von 38 bis 40° C. angestellt. Als Oxydationsmittel diente übermangansaures Kali, von dem immer ein Ueberschuss vorhanden war. Dieser wurde am Schluss jedes Versuchs zu Ende reducirt durch Zusätze von Weinsäure oder schwefligsaurem Natron. Dem Oxydationsgemenge Alkali zuzufügen, war überflüssig, da bei der Reduction des übermangansauren Kalis in neutraler und alkalischer Lösung Kalilauge entsteht.

Weder aus Eiereiweiss direct, noch aus einem durch Behandlung mit concentrirtem Ammonsulfat aus Eiereiweiss dargestellten reinen Albuminpräparat gelang es, bei 24 stündiger Einwirkung des Permanganats unter den angeführten Bedingungen im Destillat des Reactionsgemenges Jodoformreaction zu erzielen.

Der gleichen Behandlung mit Permanganat wurde Glykose unterzogen. Entfärbt man nach mehrstündiger Oxydation den Permanganatüberschuss durch Natriumsulfit, so erhält man in der vom Manganniederschlag abfiltrirten Lösung mit Natronlauge und Jodjodkali einen Jodoformniederschlag, allerdings nur spärlich und erst nach einigen Secunden. Kräftiger fällt die Reaction im Destillat aus, woraus hervorgeht, dass der die Jodoform-Reaction gebende Körper nicht sowohl der Oxydation, als vielmehr der Spaltung der Glykose durch Alkali seine Entstehung verdankt. Letztere tritt bei Bruttemperatur nur unvollkommen ein, erreicht aber dann bei Destillationstemperatur höhere Grade. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass Glykose beim Destilliren mit kräftiger Lauge ein Destillat liefert, das die Lieben'sche Reaction noch viel intensiver giebt.

Der Versuch, die Alkalinität des Oxydationsgemenges durch Einleiten eines Kohlensäurestromes während der Oxydation abzustumpfen, führte nicht vollständig zum Ziele. Die Reaction blieb noch immer schwach alkalisch: es ist somit noch immer möglich, dass die Entstehung des die Jodoformreaction gebenden Körpers auf die andauernde Alkaliwirkung und nicht auf die Oxydation zurückzuführen ist.

Die Natur dieses Körpers wurde nicht näher untersucht, nachdem der undeutliche Ausfall der Legal'schen Reaction und das Fehlen der Reactionen von Gunning und Le Nobel im Destillat Aceton ausschliessen liessen. Bei der Intensität der Lieben'schen Reaction hätten, wäre sie auf Aceton zu beziehen gewesen, auch die anderen Reactionen positiv ausfallen müssen.

Die Frage nach der Herkunft des Acetons im Thierkörper muss demnach heute noch als offen bezeichnet werden. Uebrigens hat man wohl die Berechtigung eingebüsst, bei der Frage nach der Quelle des Acetons im Thierkörper Eiweiss und Kohlehydrate einander scharf gegenüberzustellen, seitdem von verschiedenen Seiten [1]) die Gegenwart eines Kohlehydratkerns im Eiweissmolecül nachgewiesen worden ist.

Jedenfalls aber begründet die Schwerverbrennbarkeit des Acetons die Annahme, dass es beim physiologischen Abbau der Nahrungsmolecüle überhaupt nur in sehr geringem Umfang zur Acetonbildung kommt, dass vielmehr dann erst, wenn der Stoffwechsel, wie beim schweren Diabetes und den anderen pathologischen Zuständen, die mit Acetonurie einhergehen, in bestimmter, noch unaufgeklärter Weise pathologisch abgeändert ist, die Bedingungen für reichlichere Entstehung von Aceton gegeben sind.

5. Versuche mit Aceton und mit Vorstufen des Acetons an normalen und an diabetischen Thieren.

Wie oben ausgeführt [2]), haben die Untersuchungen über Beeinflussung der Acetonoxydation durch Variation der Ernährungsverhältnisse den erwarteten Zusammenhang nicht erkennen lassen. In der Voraussetzung, einen solchen am diabetischen Thier durch analoge Versuche ermitteln zu können, ging ich an die künstliche Erzeugung von Diabetes bei Hunden.

Vom Ploridzindiabetes, als einem Nierendiabetes, war eine Alteration der Acetonbilanz nach Acetonzufuhr kaum zu erwarten, wenn auch bisweilen in seinem Verlaufe das Auftreten von Aceton im Harn beobachtet worden ist. [3])

In der That schied ein phloridzindiabetischer Hund von 300 mg Aceton per Kilo 54 Proc. durch Athmung und Harn aus, gegen 57 Proc. vor der Phloridzinvergiftung.

Aussichtsvoller schien der Versuch am pankreasdiabetischen Thier. Er nahm folgenden Verlauf:

Ein Hund von 4 kg bekam nach 24stündiger Carenz 1 g Aceton in 1procentiger Lösung in den Magen. Nicht ganz 50 Proc. davon wurden im Laufe der nächsten 24 Stunden im Glockenapparat wiedergefunden. Hierauf wurde dem Thier in Morphinnarkose das Pankreas

1) Vgl. die Arbeiten von Pavy, Krawkow, Blumenthal, Bang.

2) s. S. 176 und 177.

3) s. J. v. Mering, Ueber Diabetes mellitus II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI, 1889, S. 431.



exstirpirt.[1]) 2 Tage nach der Operation enthielt der Harn im Laufe von 24 Stunden bei 6,3 Proc. Zucker 8 mg Aceton, während zweier Stunden exhalirte das Thier 10 mg Aceton, was, eine gleichmässige Bildung und Ausscheidung vorausgesetzt, einer Tagesmenge von 120 mg entspricht.

Am folgenden Tage wurde das Thier, das seit der Operation nur grosse Mengen Wassers getrunken, Nahrungsaufnahme aber verweigert hatte, nach Einflössung der gleichen Menge einprocentiger Acetonlösung, wie vor der Operation, von Neuem in die Glocke gebracht. Es kamen 683 mg zur Ausscheidung. Bringt man davon die Acetonmenge in Abzug, die das Thier, beiläufig, ohne Acetonfütterung ausgeschieden hätte, d. i. die auf Grund des Vortages gewonnene Zahl von 128 mg, so ergiebt sich eine ganz in physiologischer Breite gelegene Acetonbilanz von 55,5 Proc.

Die Oxydationspotenz des thierischen Organismus für eingeführtes Aceton erfährt somit auch im Pankreasdiabetes keine Verminderung.

In allen bisher geschilderten Versuchen war nur die Oxydationsfähigkeit des Thierkörpers für Aceton untersucht worden, das ihm von aussen zugeführt war: Es musste die Möglichkeit ins Auge gefasst werden, dass im Körper selbst erst entstehendes Aceton anderen Oxydationsbedingungen unterliege. Von diesem Gesichtspunkte aus wurde an die Untersuchung des Abbaues von Substanzen herangegegangen, die, mit dem Aceton in naher chemischer Beziehung stehend, die Abspaltung von Aceton im Körper als wahrscheinlich oder möglich vermuthen liessen.

So entsteht extra corpus Aceton durch Oxydiren mit Chromsäuregemisch aus Oxyisobuttersäure $CH_3 \cdot C(OH)COOH \cdot CH_3$.[2])

1 g dieser Säure in neutraler Lösung in den Magen eines 2,5 kg-Hundes gebracht, führte nicht zu Acetonausscheidung.

Mesityloxyd $(CH_3)_2C:CH.COCH_3$, das beim Kochen mit sehr verdünnter Schwefelsäure in Aceton übergeht[3]), und seine Ammoniakverbindung, das Diacetonamin, letzteres als salzsaures Salz, wurden an Hunde verfüttert, ohne dass in der Exspiriationsluft Aceton aufgetreten wäre. Der Harn nach Mesityloxydfütterung hatte einen eigenthümlich stechenden, an Katzenurin erinnernden Geruch.

Die Unzulässigkeit aprioristischer Vermuthungen über das Schicksal einer Substanz im Thierkörper nach ihrer chemischen Con-

1) s. v. Mering u. Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmarkol. Bd. XXVI, 1890, S. 371.

2) S. Beilstein, Handb. d. org. Chemie 3. Aufl. 1893, Bd. I, S. 563.

3) s. Beilstein, Handbuch Bd. I, S. 1008.



stitution erhellt neuerdings daraus, dass, im Gegensatz zu den angeführten Körpern, eine Substanz von ähnlicher Zusammensetzung, das Acetoxim $(CH_3)_2.C:NOH$, vom Thierkörper unter Acetetonbildung zersetzt wird. Freilich geht extra corpus aus Acetoxim die Acetonabspaltung mit besonderer Leichtigkeit von statten, sie erfolgt schon beim Stehen in der Kälte mit verdünnten Mineralsäuren, Essig- oder Weinsäure.[1]

Versuch: Ein Hund von 2 kg wird mit 0,5 g Acetoxim gefüttert und in die Glocke gebracht. Darin verbleibt er 14 Stunden. Während dieser Zeit lässt er keinen Harn. In der Ausathmungsluft finden sich 207 mg Aceton. Selbst wenn man einen completen Uebergang von Acetoxim in Aceton annimmt, können aus 0,5 g Acetoxim nur 397 mg Aceton entstehen. Von diesen wären also 52,1 Proc. zur Ausscheidung gelangt. — Der Harn gab keine Jodoformreaction und reducirte ammoniakalische Silberlösung nicht, enthielt also weder unverändertes Acetoxim, noch Aceton, noch Hydroxylamin[2], hingegen fielen die Reactionen auf salpetrige Säure positiv aus.

Dieser Versuch scheint insofern nicht ohne Bedeutung, als er beweist, dass im Körper entstehendes Aceton thatsächlich der Oxydation ebenso schwer zugänglich ist, als von aussen, unter die Haut oder in den Magen eingeführtes.

Mit dieser Erfahrung war die experimentelle Möglichkeit geboten, Substanzen auf ihren Uebergang in Aceton im Thierkörper zu prüfen, die als intermediäre Vorstufen des Acetons betrachtet werden. In dieser Hinsicht kommen bekanntlich β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure in Betracht.[3] Da bisher bei Verfütterung dieser Substanzen nach Aceton immer nur im Harn gesucht, der bedeutendere Ausscheidungsweg des Acetons aber, die Athmung, vernachlässigt worden ist, unternahm ich nach dieser Richtung eine Reihe von Versuchen.

Mit der im diabetischen Harn vorkommenden optisch-activen β-Oxybuttersäure liegen überhaupt noch keine Fütterungsversuche am normalen Thier vor. Araki[4]) verwendete zu seinen Experimenten die optisch-inactive, nach Wislicenus hergestellte Säure und erhob ihre vollständige Verbrennung zu Kohlensäure am nor-

---

1) s. Janny, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. Bd. XVI, 1883, S. 170.

2) Auch Paschkis und Obermayer vermissen bei Application von Ketoximen Hydroxylaminwirkung (Methämoglobinbildung). Monatshefte f. Chemie Bd. XIII, 1892, S. 451.

3) s. Minkowski, Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mell. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII, 1884, S. 41.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XVIII, 1893, S. 1.

malen Thier. Setzte er hingegen durch Kohlenoxydvergiftung eine allgemeine Oxydationsstörung, so trat ein Theil des β-oxybuttersaueren Natrons unverändert in den Harn über. Ob der Harn daneben noch Aceton enthielt, geht aus seiner Darstellung nicht mit Sicherheit hervor.

Die zu meinen Versuchen verwendete β-Oxybuttersäure, $CH_3.CHOH.CH_2COOH$, wurde aus diabetischem Harn, nach Deichmüller, Szymanski und Tollens[1]) dargestellt. Die Versuche nahmen folgenden Verlauf:

Versuch 1. Ein Hund von 3 kg verbrennt 0,5 g per os gereichtes β-oxybuttersaures Natron complet.

Versuch 2. Einem Hunde von 3,2 kg wurden 12 g β-oxybuttersaures Natron eingeflösst. Der schwach alkalische Harn der nächsten 24 Stunden gab keine Legal'sche und keine Eisenchloridreaction. Nach Zusatz von Schwefelsäure der fractionnirten Destillation unterworfen, lieferte der Harn zwischen 100 und 110° C. ein Destillat, aus dem nach mehrstündigem Stehen Krystalle ausfielen. Sie hatten nach zweimaligem Umkrystallisiren aus destillirtem Wasser den Schmelzpunkt 73°, konnten also als α-Krotonsäure angesprochen werden.

Aus der Linksdrehung des Harnes berechnete sich, nach Wolpe[2]), ein Gehalt an β-oxybuttersaurem Natron von 2,1 g.

Versuch 3. Derselbe Hund bekam 8 g β-oxybuttersaures Natron. Der Harn drehte hierauf etwas stärker links, als vor dem Versuch, gab sonst keine bemerkenswerthen Reactionen.

In der Exspirationsluft war in keinem der 3 Versuche Aceton nachweisbar.

Diese Versuche lehren, dass der Thierkörper nur bis zu einem gewissen Grad befähigt ist, die β-Oxybuttersäure zu verbrennen. 2,5 g β-oxybuttersaures Na per 1 kg Körpergewicht werden schon nicht mehr complet zerstört. Zu intermediärer Bildung von Aceton kommt es beim Abbau der β-Oxybuttersäure im normalen Thierkörper nicht.

Solche am normalen Organismus gewonnenen Erfahrungen geben, wie schon Minkowski betont (l. c. p. 44), noch keinen Aufschluss über den Ablauf der Oxydation im diabetischen Organismus, wo sich die Oxydationsvorgänge vielleicht qualitativ in anderen Bahnen bewegen.

Dass dies beim Abbau der β-Oxybuttersäure wirklich der Fall, scheint aus einer späteren Beobachtung Minkowski's[3]) hervorzu-

1) s. Neubauer-Huppert, S. 112.

2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXI, 1886, S. 140.

3) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI, 1893, S. 182.

gehen, der nach Eingabe von ca. 1,3 g β-oxybuttersaurem Natron per Kilo bei einem pankreasdiabetischen Hunde starke Eisenchlorid- und reichliche Lieben'sche Reaction im Harne fand.

Ueber den Acetessigsäureäthylester (Acetessigester), $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2COOC_2H_5$, und die Acetessigsäure, $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2COOH$, haben Fleischer, Quincke, v. Buhl, Frerichs, Albertoni experimentelle Untersuchungen angestellt.[1])

Ich fand, was mit den Angaben der genannten Autoren nicht ganz, wohl aber mit Brieger's Befunden[2]) übereinstimmt, nach Acetessigsäure-Darreichung an normale Hunde weder Eisenchlorid-, noch Jodoformreaction im Harn, ebensowenig Jodoformreaction im Exhalat. In Verwendung kam das Natronsalz der Acetessigsäure, dargestellt nach den Angaben Ceresole's[3]) durch Verseifung des Acetessigesters, in Dosen von 2—3 g per Kilo Thier.

Auch der Acetessigester bewirkt keine Acetonausscheidung. In kleinen Mengen, 1 ccm auf 1 kg Körpergewicht, wird er complet verbrannt. Ueber grössere Dosen stehen mir Versuche nicht zu Gebote.

Ganz anders als im normalen Thierkörper spielte sich die Oxydation der Acetessigsäure ab, als pankreasdiabetische Thiere damit gefüttert wurden.

Versuch 1. Einem Hunde von 4,1 kg, der in einem früheren Versuche 10 g acetessigsaures Natron bewältigt hatte, wurde das Pankreas entfernt. Am 4. Tage des diabetischen Zustandes wurde die gleiche Menge acetessigsauren Natrons, wie im früheren Versuch, in neutraler Lösung in den Magen eingegossen und das Thier hierauf 12 Stunden in der Glocke belassen. Bei einem unmittelbar vorhergegangenen zweistündigen Glockenaufenthalt hatte der Hund 8 mg Aceton ausgeathmet und im Laufe der dem Versuch vorausgegangenen 24 Stunden 72 mg Aceton im Harn ausgeschieden. Der Harn hatte keine Gerhardt'sche Reaction gegeben.

In der Glocke liess der Hund 185 ccm Harn, die sich mit dem Schalenwasser von 200 ccm mengten. Dieses Gemenge gab die Eisenchloridreaction mässig stark, enthielt also Acetessigsäure, und das Destillat eines aliquoten Theiles zeigte intensive Reactionen nach Lieben, Reynold, Le Nobel. Der sehr kräftige Ausfall der genannten Reactionen machte die Annahme wahrscheinlich, dass sie nicht allein von Aceton herrühren mochten, das erst durch die Destillation aus der Acetessigsäure entstand, sondern dass der Harn neben der Acetessigsäure noch präexistent Aceton enthalten haben könnte. Aceton neben Acetessigsäure zu bestimmen, war bisher, bei der Leichtigkeit, mit der die Acetessigsäure

1) s. Albertoni, l. c. S. 234. Dort findet sich auch die Literaturübersicht.

2) Citirt bei Minkowski, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII, S. 44.

3) Ber. d. Dtsch.. chem. Ges. Bd. XV, 1882, S. 1326 u. 1871.



durch chemische Eingriffe in Aceton verwandelt wird, nicht möglich. Diese Schwierigkeit suchte ich dadurch zu beseitigen, dass ich, um eventuell vorhandenes Aceton daraus zu entfernen, das Harn-Wasser-Gemenge mit Hülfe einer Wasserstrahlpumpe der Durchlüftung unterzog, und die nach dieser Procedur noch bestehen bleibende Jodoformreaction auf Acetessigsäure bezog.

Die Ergebnisse dieser Art von Bestimmung sollen weiter unten näher erörtert werden.

Der Bericht über den Ausfall des Versuches lässt sich in folgende tabellarische Zusammenstellung fassen:

a. Schaleninhalt, Bestimmungen nach Messinger-Huppert:

Acetonmenge, durch die Destillation gewonnen } vor der Durchlüftung: 257 mg
nach " " 111 "

Diese 111 mg Aceton sind als Zersetzungsproduct des acetessigsauren Natrons zu betrachten. [Sie bedeuten ca. 240 mg acetessigsaures Natron.] Die Differenz der beiden Werthe stellt den ursprünglichen Acetongehalt dar, d. s.: . 146 mg

Von diesen 146 mg entfallen auf diabetische Acetonurie, berechnet aus dem Acetongehalt des Harnes am Vortag: 36 "

Daher beträgt die Mehrausscheidung von Aceton infolge der Darreichung des acetessigsaurem Natrons: . . . . . 110 mg

b) Athmungs-Vorlagen, directe Titration.

Acetongehalt: . . . . 151 mg

Davon entfallen auf diabetische Acetonausathmung, berechnet aus der 2stündigen Beobachtung vor dem Versuche: 48 "

Daher beträgt die Mehrausathmung von Aceton infolge der Darreichung des acetessigsauren Natrons . . . . . . 103 mg.

Es sind also im Ganzen 110 + 103 mg = 213 mg Aceton ausgeschieden worden, deren Entstehung auf das acetessigsaure Natron zurückzuführen ist.

Gegen diesen Versuch liesse sich der Einwand erheben, der Acetonbefund müsste nicht nothwendig auf das acetessigsaure Natron bezogen werden, sondern die erhöhte Acetonausscheidung könnte durch das Fortschreiten des Diabetes herbeigeführt worden sein. Es war also nothwendig, die diabetische Acetonausscheidung noch in einer auf den Acetessigsäure-Versuch folgenden Periode zu untersuchen. Leider bot das Thier des Versuches 1. hierzu nicht mehr die Gelegenheit, da es am Tage nach dem Versuche an Duodenalnekrose zu Grunde ging; folgender Versuch aber beseitigt diesen Einwurf.

Versuch 2. Ein den zweiten Tag pankreasdiabetischer Hund von 3 kg verblieb nach Fütterung mit 6 g acetessigsaurem Natron 24 Stunden lang im Athmungsapparat. Das Schalenwasser gab diesmal keine Eisenchloridreaction. Die gesammte, im Versuch gefundene Acetonmenge betrug 536 mg. Die folgenden 24 Stunden musste das Thier von Neuem

in der Glocke verbringen. Acetessigsäure-Ausscheidung kam während dieser Zeit ebensowenig, wie in allen anderen Pankreas-Exstirpations-Versuchen zur Beobachtung. Aceton fand sich in der Menge von 178 mg. Diese müssen also von den früher gefundenen 536 mg in Abzug gebracht werden, verbleibt eine Mehrausscheidung am Tage des acetessigsauren Natrons von 358 mg.

Durch diese Versuche ist der experimentelle Beweis erbracht, dass die Oxydation der Acetessigsäure im diabetischen Organismus anders vor sich geht, als im normalen Thierkörper, der sie complet zu verbrennen vermag. Wovon es abhängt, ob ein Rest von acetessigsaurem Natron unverändert den diabetischen Körper verlässt, wie es im Versuch 1. zu 2,4 Proc. der verabreichten Menge der Fall war, oder dass, wie im 2. Versuch, kein acetessigsaures Natron unzersetzt austritt, lässt sich nicht entscheiden. Vielleicht steht der Grad der Entwicklung des Diabetes damit in einem Zusammenhang. Die Reaction des Harnes war in beiden Fällen schwach sauer.[1])

Das wesentliche Ergebniss der beiden Versuche aber besteht in dem Nachweis eines partiellen Ueberganges von Acetessigsäure in Aceton. Freilich sind es nur kleine Theile der Acetessigsäure, die diese Umwandlung erfahren haben, die überwiegend grösste Menge wird auch vom diabetischen Thier ohne Acetonbildung zerstört.

Minkowski's Vorstellung von der Acetessigsäure als oxydativer Vorstufe des Acetons beim Diabetes erhält durch diese Versuche eine experimentelle Stütze.

Da das Verfahren der getrennten Bestimmung von Aceton und Acetessigsäure im Harn klinische Verwendung finden könnte, so möchte ich hier anhangsweise meine Erfahrungen über dasselbe anführen.

Sollte diese Art der Nebeneinanderbestimmung durchführbar sein, so waren zwei Forderungen zu erfüllen; erstens musste das Aceton auf dem mechanischen Wege der Durchlüftung einer Harnprobe wirklich quantitativ daraus entfernbar sein, und zweitens musste die zurückgebliebene Acetessigsäure beim Destilliren sich quantitativ in Aceton umsetzen, um als solches bestimmt werden zu können.

Um über den ersten Punkt Aufschluss zu bekommen, wurde zunächst eine wässrige Acetonlösung von 0,05 Proc. der Durchlüftung unterzogen. Diese Concentration entspricht beiläufig dem stärksten Acetongehalt, der in diabetischen Harnen anzutreffen ist. Trotz der Flüchtigkeit des Acetons (Siedepunkt 56°) brauchte es mehrere Stunden starken Luftdurchjagens, um 100 ccm dieser Lösung von ihrem halben Decigramm Aceton zu befreien.

1) Vgl. Albertoni, l. c. p. 236.



Hierauf wurde dieselbe Acetonmenge 100 ccm normalen Menschenharnes zugesetzt. Erst nach zwölfstündiger gleicher Behandlung war sie complet daraus verschwunden. — Ob noch Aceton aus dem Harn weggeht, kann man in der Weise leicht controliren, dass man die durch den Harn getriebene Luft durch eine Vorlage mit einer grösseren Quantität destillirten Wassers (mehreren Litern) streichen lässt, von der das Aceton zurückgehalten wird. Durch Erneuerung dieser Vorlage kann man sich jeder Zeit darüber unterrichten, ob die Durchlüftung noch fortzusetzen, oder ob schon alles Aceton verjagt ist.

Im Laufe der Untersuchung wurde auch folgender Befund erhoben, der übrigens nicht vereinzelt dasteht:

20 ccm normalen Hundeharnes geben nach Messinger-Huppert 1,6826 mg Aceton. Der Harn wird mit etwas Acetonlösung versetzt, so dass jetzt 20 ccm nach Messinger-Huppert 22,0863 mg Aceton enthalten. Nach vierstündigem Luftdurchblasen werden wieder 20 ccm nach Messinger-Huppert bestimmt, Acetongehalt = 1,6703 mg. Die Durchlüftung wird fortgesetzt. Nach 16 Stunden geben 20 ccm = 1,6439 und nach weiteren 24 Stunden 1,5472 mg Aceton.

Man darf wohl Zweifel erheben, ob diese Jodbindung im Destillat wirklich auf Aceton bezogen werden darf.

Wie im vorangegangenen ausgeführt, gelingt es also, bei genügend starkem und genügend langem Luftdurchleiten das Aceton aus dem Harne zu vertreiben. Nicht so vollkommen erfüllte sich die zweite der oben gestellten Forderungen. Bei der Bestimmung der Acetessigsäure durch Umsetzung in Aceton wurden nur Resultate von 92—93 Proc. erzielt.

Schon v. Jaksch[1]) weist darauf hin, dass die Zersetzung der acetessigsauren Salze beim Destilliren nach Ansäuern relativ langsam erfolge. Man könne den Destillationsrückstand mehrmals in Wasser lösen und bekomme dann noch immer Aceton.

Von dieser Beobachtung ausgehend, sah ich, wie der Destillationsrückstand bei erneutem Destilliren noch immer Jodoformreaction lieferte, nachdem er schon längst keine Eisenchloridreaction mehr zeigte.

Versuch. In einer wässrigen Lösung von acetessigsaurem Natron wird durch quantitative Natronbestimmung (als Sulfat) ein Gehalt von 5,2 Proc. acetessigsauren Natrons ermittelt. Hierauf wird ein Theil der Lösung mit Schwefelsäure stark angesäuert, fast bis zur Trockne destillirt, der Rückstand mit schwefelsaurem Wasser aufgenommen, wieder fast zur Trockne destillirt und dieses Verfahren dreimal wiederholt. Aus der

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. VII, 1883, S. 487.



Jodoformreaction berechnet sich jetzt ein Gehalt an acetessigsaurem Natron von 4,8 Proc., das sind 93 Proc. des wirklichen Gehaltes.

Der analoge Versuch, mit Harn ausgeführt, ergab 92,2 Proc.

Diese Verluste muss man also bei der Berechnung des Gehaltes des Harnes an Acetessigsäure mit in Rechnung ziehen.

Trotz dieser Unvollkommenheit wird man dieser Art der quantitativen Ermittelung der Acetessigsäure wohl den Vorzug geben dürfen gegenüber der einzigen bisher versuchten, auf colorimetrische Schätzung[1]) gegründeten Bestimmung.

6. Schicksal der dem Aceton homologen Ketone.

Im Anschluss an die Untersuchungen über den Umfang der Verbrennung des Acetons im thierischen Organismus wurden über die Angreifbarkeit anderer Ketone der Fettreihe quantitative Versuche angestellt. Dabei war die Möglichkeit vorhanden, dass die Bindung der Carbonylgruppe mit anderen Alkylresten sich in gleicher Weise der thierischen Oxydation gegenüber resistent erwiese, wie die Verkettung mit den beiden Methylgruppen im Aceton, oder es konnte je nach der Natur des mit der CO-Gruppe verbundenen Radicals die oxydative Spaltung sich anders abspielen.

Tabelle V.

Art des Ketons	Nr. des Vers.	Körpergew. des Hundes in g	mg Keton per os	mg Keton auf 1 kg Körpergewicht	mg Keton ausgeschieden	Verhältniss des ausgeschiedenen zum eingeführten Keton in Proc.
Methyläthylketon	1.	4350	1723	396	522	30,3
=	2.	3600	1216	338	402	33,1
Methylpropylketon	1.	3300	1181	358	250	21,2
=	2.	3950	1505	381	408	27,1
Diäthylketon	1.	3000	996	332	88	8,8
=	2.	3170	346	109	—	—

Eine Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung homologer Ketone von der Constitution ist in zwei fast gleichzeitig angestellten Untersuchungsreihen aufgedeckt worden. Paschkis und Obermayer[2]) glauben, die alkoholartige Wirkung der Ketone der Fettreihe wachse mit dem Moleculargewicht, werde aber auch von dem Vorhandensein der verschiedenen Radicale beeinflusst. Albertoni

1) s. Bruno Oppler, Centralbl. f. inn. Med. Bd. XVI, 1895, S. 697.

2) Pharmakol. Untersuchungen über Ketone u. Acetoxime, Monatshefte für Chemie Bd. XIII, 1892, S. 451.



und Barabini[1]) schreiben der Aethylgruppe einen günstigen Einfluss auf die hypnotische Wirkung der Fettketone zu, während der Methylgruppe ein solcher mangle.

Die Resultate meiner Versuche, in welchem Umfang in den Körper gebrachte Ketonlösungen der Verbrennung unterliegen, sind in der voranstehenden Tabelle V zusammengetragen.

In Verwendung kam der Methyläthyl-, der Methylpropyl- und der Diäthylketon. Die Bestimmung geschah auf jodometrischem Wege nach folgender Gleichung:

$$R.CO.CH_3 + 6J + 4KOH = R.COOK + CHJ_3 + 3KJ + 3H_2O.$$

Die Dosirung wurde in den drei Versuchsreihen, wie ersichtlich, auf 1 kg Versuchsthier so ziemlich gleichmässig abgestuft, die Application per os vorgenommen. Die Thiere verblieben immer je 24 Stunden im Athmungsapparat.

Von den beiden gemischten, eine Methylgruppe enthaltenden Ketonen, dem Methyläthyl- und dem Methylpropylketon kommen, wie die Tabelle zeigt, im Durchschnitt 31,7, resp. 24,2 Proc. zur Ausscheidung bei Dosen pro Kilogramm Thier, in denen beim Dimethylketon (Aceton) stets über 50 Proc. unverändert den Körper passiren.

Noch erheblich grösser aber ist die Oxydirbarkeit des Diäthylketons. Von der gleichen Dosis pro Kilogramm Thier, d. i. über 0,3 g, werden mehr als 90 Proc. im Körper zerstört; dass freilich auch 0,2 g pro Kilogramm noch nicht ganz spurlos verschwinden, geht aus einer Bemerkung von Paschkis und Obermayer (l. c.) hervor, die nach dieser Menge die Anwesenheit von Diäthylketon in der Exspirationsluft nach dem Geruch constatirten, was bei dem intensiven und eigenartigen Geruch dieser Ketone nicht auffallend ist. In den Harn aber tritt, wie ein diesbezüglicher Versuch ergeben hat, von 0,2 g pro Kilogramm nichts über, und von 0,1 g pro Kilogramm lässt sich in den Ausscheidungen überhaupt, weder durch den Geruch, noch durch die Jodoformreaction eine Spur aufweisen.

Diese Versuche stellen somit eine Analogie her zwischen der Oxydirbarkeit der Ketone und der Alkohole der niedrigsten Glieder der Fettreihe. So wie der Methylalkohol der Oxydation im Thierkörper viel schwerer zugänglich ist[2]), als der Aethylalkohol, so erweisen sich auch die Ketone um so resistenter, je reicher sie an Methylgruppen sind. Die directe Bindung $CO.CH_3$ scheint der Verbrennung mehr Widerstand zu leisten, als die Verkettung der CH_3- mit der

1) Recherches pharmacologiques sur les Acétones. Archives ital. de Biologie Bd. XVIII, 1892, S. 75.

2) s. Pohl, l. c.



CO-Gruppe mittelst einer oder mehrerer CH_2-Glieder. Dem schwerst verbrennbaren Aceton $CH_3 . CO . CH_3$ reihen sich die Ketone mit einer Methylgruppe an, wie $CH_3 . CO . CH_2 . CH_3$ und $CH_3 . CO . CH_2 . CH_2 . CH_3$, dann folgt als leichtest oxydabler Keton der Diäthylketon, $CH_3 . CH_2 . CO . CH_2 . CH_3$.

Es erübrigt nur noch auszuführen, auf welche Art die Bestimmung und Identificirung der Ausscheidungsproducte nach den Ketonfütterungen vorgenommen wurde. Die Glockenschale, sowie die Athmungsvorlagen gaben Jodoformreaction. Der jedem der verwendeten Ketone eigenthümliche Geruch war zwar in der Exspirationsluft deutlich zu erkennen, immerhin war aber doch die Möglichkeit vorhanden, dass wenigstens ein Theil der Jodoformreaction nicht auf unverändert ausgeschiedenen Keton zu beziehen wäre, sondern dass im Thierkörper eine wenigstens partielle Umsetzung z. B. des Methyläthylketons in Dimethylketon (Aceton) stattgehabt hätte.

Durch die gebräuchlichen qualitativen Reactionen Aceton von den übrigen Ketonen zu differenziren, war nicht möglich, da diese sämmtliche Reactionen mit dem Aceton theilen.

So wurde zunächst versucht, durch Destillation über Potasche das Ausscheidungsproduct zu concentriren und aus dem Destillat die Verbindung mit Hydroxylamin herzustellen. Denn die Verbindung des Acetons mit Hydroxylamin, das Acetoxim, ist krystallinisch, die übrigen Ketoxime aber stellen Oele dar.[1]) Dieser Versuch führte jedoch nicht zum Ziele.

Daher wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Würde man, ganz allgemein gefasst, den Gehalt einer Lösung an Keton nach zwei verschiedenen Methoden quantitativ ermitteln können, so müsste sich aus dieser Doppelberechnung die Natur des betreffenden Ketons leicht feststellen lassen. Es handelte sich also darum, neben der Jodtitration noch eine zweite Methode in Anwendung zu ziehen.

Versuche nach Strache[2]) wurden bald aufgegeben, da sich der Ausführung dieser Methode erhebliche Schwierigkeiten entgegensetzten.[3])

Hierauf wurde versucht, zwar auch, wie Strache, die Verbindung der Ketone mit Phenylhydrazin[4]) zu verwerthen, die Bestimmung des Phenylhydrazins vor und nach dem Zusatz der Ketonlösung — (es muss stets ein Ueberschuss von Phenylhydrazin vorhanden sein) — aber auf einfachere Weise vorzunehmen, entweder auf jodometrischem

---

1) s. Victor Meyer, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. Bd. XV, 1882, S. 1164; Janny, ebenda S. 1324 u. 2779 und Beckmann, ebenda Bd. XX, 1887, S. 2581.

2) s. Monatshefte f. Chemie Bd. XIII, 1892, S. 299.

3) Ueber ähnliche Erfahrungen berichtet Victor Zoepffel: Ueber Aceton-Bestimmungen. Inaug. Diss., Dorpat 1893.

4) s. E. Fischer, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. Bd. XVI, S. 661, Anm. u. S. 2241, 1883; Bd. XVII S. 572, 1884; Bd. XX S. 90, 1887.

Wege nach E. v. Meyer[1]), oder mittelst einer Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl.

Voraussetzung einer solchen Methode war die Trennbarkeit der Phenylhydrazinlösung von dem öligen Reactionsproduct mit der Ketonlösung, dem Hydrazon. Es gelingt in der That, nach wiederholtem Aufgiessen auf ein doppeltes Filter ein klares Phenylhydrazinfiltrat zu erhalten, das man, da es sich beim Stehen trübt, sofort weiter verarbeiten muss.

Eine grosse Zahl derartiger Versuche mit Bestimmung des Phenylhydrazins theils nach der v. Meyer'schen Methode, theils nach Kjeldahl, schlug fehl, die Resultate waren wechselnd und zeigten keine Uebereinstimmung mit den durch Jodtitration ermittelten Werthen. Befriedigende Resultate wurden erst erhalten, als ein im Laboratorium von E. Fischer (Berlin) dargestelltes analysenreines Präparat von Phenylhydrazin in Verwendung kam.

Die Grundlage des Verfahrens ist demnach folgende: Zuerst bestimmt man nach Messinger die Ketonmenge der Lösung: 6 J entsprechen 1 Mol. Keton. Sodann ermittelt man den Stickstoffwerth derselben Ketonmenge als Hydrazon. Der procentische Stickstoffgehalt desselben Volums derselben Ketonlösung als Hydrazon ist natürlich nach der Art des Ketons verschieden, entsprechend der Gleichung:

$$(R.)_2 . CO + C_6H_5NH . NH_2 = (R.)_2C : N . NH . C_6H_5 + H_2O.$$

Er beträgt z. B. 18,8 Proc. beim Aceton, 17,2 Proc. beim Methyläthylketon. Den N-Werth des Hydrazons berechnet man aus der Differenz des N-Gehaltes der verwendeten Hydrazinlösung und ihrem N-Gehalt nach Filtration des Hydrazons.

Es folgt ein Beispiel einer solchen Bestimmung:

I. 5 ccm einer Ketonlösung (Aceton) enthalten nach Messinger 0,045 g Keton als Aceton berechnet.

II. a. 20 ccm einer wässerigen Lösung von reinem Phenylhydrazin enthalten (nach Kjeldahl bestimmt) 117,6 mg N.

b. 20 ccm derselben Lösung werden mit 5 ccm obiger Ketonlösung gemengt. Es entsteht eine milchig-ölige Trübung, die sich klar abfiltriren lässt. Je 5 ccm Filtrat enthalten 18,8 und 19,0 mg, im Mittel 18,9 mg N, das Gesammtfiltrat (25 ccm) enthält daher 94,5 mg. 117,6—94,5 = 23,1 mg N sind am Keton gebunden. Da nach obiger Gleichung zur Bildung eines Moleküls Hydrazons ein Hydrazin mit 2 N verbraucht wird, so ergiebt sich für Aceton der Factor $\frac{58}{2 \times 14} = 2{,}07$, und die 23,1 mg entsprechen $0{,}023 \times 12{,}07 = 0{,}048$ g Aceton. Die Differenz mit I. beträgt nur 0,015 Proc.

Auf gleiche Weise wurden Bestimmungen bei den Ketonfütterungsversuchen vorgenommen. Das Ausscheidungsproduct wurde durch

1) Journal f. prakt. Chemie Bd. CXLIV, S. 115.



Destilliren eines Theiles der Vorlagen in concentrirtere Lösung gebracht und mit dieser die Bestimmung ausgeführt.

So fanden sich in einem Methyläthylketon-Versuch durch Titration 0,025, mittelst Phenylhydrazin 0,027 Proc. bei Berechnung auf Methyläthylketon. Diese complete Uebereinstimmung der beiden Werthe entscheidet, dass wirklich nur Methyläthylketon im Exhalat vorhanden war.

Bei der Bestimmung eines Methylpropylketon-Versuches betrug die Differenz der beiden ermittelten Werthe 0,02 Proc.

a. Titration: 33,4, b. Phenylhydrazin: 37,4 mg Keton in 20 ccm Lösung, entsprechend 0,167 resp. 0,187 Proc.

Es ist somit als sichergestellt zu betrachten, dass die gemischten Ketone der Fettsäurereihe, soweit sie nicht verbrannt werden, unverändert zur Ausscheidung gelangen. Das von dem Verhalten der aliphatischen Ketone verschiedene Schicksal des aromatischen Ketons $CH_3.CO.C_6H_5$ (Acetophenons) im Thierkörper ist durch Nencki[1]) bekannt geworden.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in den Hauptzügen folgende:

1. Von 0,2—1,6 g Aceton pro Kilo Thier gehen nur 1—4 Proc. in den Harn über.

2. Von 0,3—0,6 g Aceton pro Kilo verlassen rund 60 Proc. durch Lunge und Niere den Körper. Ein dargereichtes Plus von Aceton bleibt aber nicht völlig unangegriffen, sondern bedingt nur ein beträchtliches Anwachsen der Acetonausscheidung. So werden von 2,1 g Aceton pro Kilo 76 Proc. ausgeschieden.

3. Die oxydative Kraft des Körpers Aceton gegenüber ist so gering, dass selbst von 3,5 mg pro Kilo 18 Proc. exhalirt werden. Aceton ist somit kein in nennenswerther Menge im physiologischen Stoffwechsel auftretendes, intermediäres Product.

4. Beim Hund ist weder Hunger, noch Kohlehydratzufuhr von Einfluss auf das Oxydationsvermögen für Aceton.

5. Aus Eiweiss wird durch Behandeln mit Kaliumpermanganat bei 40° kein Aceton gebildet; ebensowenig aus Kohlehydraten.

6. Das durch Pankreasexstirpation diabetische Thier bewältigt oxydativ die gleiche Acetonmenge wie ein normales Thier, Acetessigsäure hingegen wird bei ihm partiell als Aceton ausgeschieden, nicht, wie vom normalen Thier, völlig verbrannt.

7. Von den homologen Ketonen der Fettsäurereihe ist der Dimethylketon (Aceton) für den thierischen Organismus am schwersten angreifbar, der Diäthylketon am leichtesten.

Prag, Juni 1897.

1) Journ. f. prakt. Chemie N. F. Bd. XVIII, 1878, S. 288.

XII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

132 Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung.

Von

Dr. N. P. Krawkow (aus St. Petersburg).

I. Ueber das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure im normalen und pathologischen Organismus des Menschen und der Thiere.

Das von Oddi[1]) nachgewiesene Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidleber forderte zu weiteren Untersuchungen über den Zusammenhang dieser Säure mit der amyloiden Entartung auf.

Zu diesem Zwecke musste man 1. die Beobachtung Oddi's auf Grundlage eines reichlicheren pathologischen Materiales erweitern, 2. ausser der Leber auch andere amyloidentartete Organe auf das Vorhandensein von Chondroitinschwefelsäure untersuchen, 3. solche Untersuchungen auch auf die Organe und Gewebe bei anderen Erkrankungen und in den verschiedensten pathologischen Zuständen des Organismus ausdehnen und endlich 4. die Verbreitung dieser Säure im normalen Organismus verfolgen.

1. Zur Untersuchung auf Chondroitinschwefelsäure benutze ich drei frische, menschliche Amyloidleberpräparate, die ich gleich nach der Section erhalten hatte, und 5 Spirituspräparate. Diese und den grössten Theil des übrigen pathologischen Untersuchungsmateriales stellte mir Herr Prof. von Recklinghausen mit grosser Freundlichkeit zur Verfügung. Ich spreche ihm dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus.

Das zu untersuchende Organ wurde zerkleinert, von den grösseren Gefässen und von anderen fremden Beimengungen möglichst befreit, bei gewöhnlicher Temperatur mit einer schwachen Ammoniaklösung

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Rharmak. Bd. XXXIII, 1894, S. 376.



versetzt, die alkalische Flüssigkeit nach 24 Stunden abgegossen, mit schwacher Kalkmilch versetzt und filtrirt, aus dem Filtrat der Kalk durch Oxalsäure entfernt und dieses sodann auf dem Wasserbade bis auf ein geringes Volumen concentrirt; die concentrirte Lösung von Neuem filtrirt, zu diesem Filtrat eine NaHO-Lösung bis zur schwach alkalischen Reaction zugesetzt, um die Chondroitinschwefelsäure in das Natriumsalz überzuführen, und schliesslich die weiter bei gelinder Wärme concentrirte Lösung mit 2 Volumen 95 procentigen Alkohols versetzt, wobei das chondroitinschwefelsaure Natrium als ein weisser, flockiger Niederschlag ausfällt. Bei Anwendung dieses, von Oddi beschriebenen Verfahrens wird, wie wir weiter unten sehen werden, nicht die ganze Menge der Chondroitinschwefelsäure aus dem Organe ausgezogen, aber ich bediente mich desselben, weil es mir einerseits in diesem Falle nur auf den qualitativen Nachweis dieser Säure ankam, und weil andererseits die nach der Bearbeitung mit Ammoniak zurückbleibende Masse zur Isolirung des Amyloids diente. Wenn letzteres nicht beabsichtigt war, so bediente ich mich zum Nachweis der Chondroitinschwefelsäure der von Schmiedeberg[1]) zur Isolirung dieser Säure aus dem Knorpel angewendeten Methode. Das zerkleinerte Organ wurde der Verdauung mit Magensaft unterworfen und die unverdaut gebliebene Masse mit essigsaurem Kupfer und Kalilauge zur Entfernung der Eiweissstoffe behandelt. Nach der Entfernung der letzteren wird die basische Kupferoxydkali-Verbindung der Chondroitinschwefelsäure in Essig- oder Salzsäure gelöst und die kalihaltige Chondroitinschwefelsäure durch Alkohol ausgefällt. Sowohl nach dieser als auch nach der anderen Methode konnte ich in allen von mir untersuchten Amyloidlebern Chondroitinschwefelsäure in beträchtlicher Menge nachweisen. Wenn man nämlich die wässrige Lösung des auf diese Weise erhaltenen Körpers mit etwas $BaCl_2$ versetzt und sie sodann mit Salzsäure kocht, so entsteht ein reichlicher Niederschlag von Bariumsulfat, und es bildet sich dabei eine in alkalischer Lösung Kupferoxyd reducirende Substanz.

Zum überzeugenden Nachweis der Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidleber wandte ich in einem Falle die Chondrosinreaction an.[2]) Die wässerige Lösung der nach der obenerwähnten Methode erhaltenen Substanz wurde in einem Glaskölbchen mit verdünnter Salpetersäure versetzt, 24 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII, 1891, S. 355.

2) Vgl. Schmiedeberg, loc. cit.

und die eingeengte Lösung mit einem grossen Volumen Alkohol und Aether vermischt. Es bildete sich der charakteristische Chondrosinniederschlag, der stickstoffhaltig ist, und dessen wässerige Lösung stark Kupfermannitlösung reducirt.

Ausser 8 Fällen von menschlicher Amyloidleber untersuchte ich einmal auch die Amyloidleber eines Pferdes. Dieses Präparat erhielt ich aus dem städtischen Schlachthause zu St. Petersburg im Winter zugeschickt. Es befand sich in einer verlötheten Blechbüchse, war in Stücke geschnitten und mit einer dicken Schicht käuflichen Kochsalzes bedeckt. Das Organ kam in Strassburg ohne die geringsten Zeichen von Fäulniss an. Makroskopisch hatte das Organ das für die Amyloidleber der Thiere charakteristische Aussehen und die bröckelige oder krümelige, breiartige Beschaffenheit, wie dies von Rabe[1]) bei Pferden und von mir[2]) bei experimentell hervorgerufenem Amyloid beschrieben ist. Die Leber zeigte diffuse Amyloidentartung, gab starke Amyloidreaction mit Methylviolett und Jod. Nach der Herausnahme der Leber aus der Blechbüchse fand sich in letzterer eine blutige Flüssigkeit vor, die mit Kochsalzkrystallen vermischt war. Diese Flüssigkeit wurde filtrirt und mit essigsaurem Kupfer und Kalilauge nach Schmiedeberg's Methode behandelt. Ich erhielt einen Körper, der die charakteristische Reaction auf Chondroitinschwefelsäure gab. Ein Theil des Organes wurde zerkleinert oder richtiger zerquetscht, da die Consistenz desselben eine teigartige war, sodann mit Ammoniak und Kalkmilch, wie oben angegeben, versetzt. Es fand sich in dieser Leber eine beträchtliche Menge Chondroitinschwefelsäure. Um die Frage zu entscheiden, ob sich die Chondroitinschwefelsäure im Parenchym des Organes, also in diesem Falle in der amyloiden Substanz oder in dem Stroma befindet, verfuhr ich auf folgende Weise. Die Hälfte der Pferdeamyloidleber wurde durch ein engmaschiges Nickelnetz gerieben, was infolge ihrer teigartigen Consistenz leicht von statten geht. Das auf dem Netz zurückbleibende Stroma wurde sodann mit Wasser ausgewaschen, wieder auf dem Netz gerieben und nochmals gewaschen.

Unter dem Mikroskope konnte man sich überzeugen, dass dem Stroma zwar noch Amyloid anhaftete, dass aber die Menge des letzteren im Verhältniss zum Stroma nur eine sehr geringe war. Das so gereinigte Stroma wurde der Verdauung durch Magensaft

1) Jahrbr. d. Königl. Thierarzneischule zu Hannover, Ber. XVI, 1883—84.

2) Krawkow, Arch. de médec. expér. et d'anat. pathol. Nr. 2. S. 106. Paris 1896.

unterworfen, wobei der grösste Theil davon verdaut wurde. In dem unverdauten Rest konnten nach dem Kupfer-Kali-Verfahren nur Spuren von Chondroitinschwefelsäure nachgewiesen werden, die man unbedenklich auf das am Stroma haftengebliebene Amyloid beziehen kann.

Daraus kann man den Schluss ziehen, dass die Chondroitinschwefelsäure hauptsächlich, wenn nicht ausschiesslich, in den amyloidentarteten Theilen des Organes enthalten ist.

Das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure in der vollkommen teigartigen Amyloidleber des Pferdes spricht dafür, dass diese Säure an und für sich bei der Bildung der harten, knorpelartigen Consistenz des menschlichen Amyloids keine Rolle spielt.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidleber ein ganz regelmässiges ist. Diese Thatsache war die Veranlassung, mich mit der Frage zu beschäftigen, ob auch andere amyloidentartete Organe Chondroitinschwefelsäure enthalten, und ob das Vorkommen dieser Säure überhaupt für die amyloide Entartung charakteristisch ist.

2. Amyloidentartete Milz. Zur Untersuchung stand mir eine frische und eine in Spiritus aufbewahrt gewesene Amyloidmilz zur Verfügung. Beide Präparate wurden, wie oben angegeben, mit Ammoniak behandelt; vom 2. Präparat wurde ausserdem die nach der Behandlung mit Ammoniak zurückbleibende amyloide Masse der Verdauung durch Magensaft 20 Stunden lang unterworfen und dann nach der Schmiedeberg'schen Methode mit Kupfer und Kali behandelt. In beiden Fällen erhielt ich ansehnliche Mengen von Chondroitinschwefelsäure. Bemerkenswerth ist es, dass aus dem Alkoholpräparat in den Ammoniakauszug nur wenig Chondroitinschwefelsäure übergegangen war, während aus dem nach der Schmiedeberg'schen Methode behandelten Rückstande eine beträchtliche Menge dieser Säure gewonnen werden konnte.

3. Amyloidniere. Ein frisches und ein Spirituspräparat wurden zerkleinert und während 24 Stunden der Verdauung durch Magensaft unterworfen. Behandlung nach der Schmiedeberg'schen Methode. Auch hier wird Chondroitinschwefelsäure constatirt.

Wir sehen also, dass das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure nicht nur für die Amyloidleber, sondern überhaupt für alle amyloidentarteten Organe charakteristisch ist. Dieser Zusammenhang der Chondroitinschwefelsänre mit der Amyloidentartung kann daher kein zufälliger sein, sondern muss für die

Chemie dieses pathologischen Productes irgend eine Bedeutung haben. Wir werden uns mit dieser Frage weiter unten beschäftigen und wenden uns zunächst den Untersuchungen zu, welche ich zu dem Zwecke unternahm, über das Vorkommen dieser Säure bei verschiedenen anderen pathologischen Zuständen des Organismus ins Klare zu kommen. Falls die Chondroitinschwefelsäure auch bei anderen krankhaften Zuständen des Organismus gebildet wird, so muss man schliessen, dass sie mit der Amyloidentartung in keinem genetischen Zusammenhang steht, sondern nur ein Product bestimmter Anomalien des Stoffwechsels ist, die unter anderen auch für die Amyloidentartung die Grundlage bilden.

Die Darstellung der Chondroitinschwefelsäure aus den pathologischen Organen und Geweben wurde, nach vorheriger Verdauung, mittelst Kupfer und Kali ausgeführt.

Leber bei Tuberculosis chronica. Es konnten nicht einmal Spuren einer Substanz nachgewiesen werden, welche beim Kochen mit Salzsäure reducirende Substanz oder Schwefelsäure gab.

Leber bei Peritonitis purulenta. Die wässerige Lösung des erhaltenen Körpers opalisirt, schwache Jodjodkaliumlösung färbt sie braunroth; beim Kochen mit HCl bildet sich reducirende Substanz, aber keine Spur von Schwefelsäure; wir haben es also nur mit Glykogen zu thun.

Leber bei Bronchopneumonie. Nach dem Kochen mit HCl Andeutung von Reduction, aber keine Spur von Schwefelsäure.

Leber bei Nephritis acuta. Weder Chondroitinschwefelsäure, noch Glykogen wurden gefunden.

Leber bei Cirrhosis hepatis atrophica. Spirituspräparate. Es wurde in beträchtlicher Menge ein die charakteristischen Glykogenreactionen gebender Körper erhalten, der beim Kochen mit Salzsäure keine Spur von Schwefelsäure gab.

Von Geschwülsten untersuchte ich folgende:

Carcinoma mammae. Spirituspräparat. Die wässrige Lösung des erhaltenen Körpers opalisirt stark, giebt mit Jod keine Reaction; nach dem Kochen mit Salzsäure Reduction von Kupferoxyd, aber keine Bildung von Schwefelsäure (Glykogen?).

Sarcoma melanoides, rundzellig, aus einer Lymphdrüse. Das Präparat hatte 3—4 Tage in Alkohol gelegen. Der in geringer Menge erhaltene Körper reducirt nach dem Kochen mit Salzsäure Kupferoxyd, bildet dabei aber keine Spur von Schwefelsäure.

Fibroma uteri. Frisches Präparat von einer Operirten. Ich erhielt einen Körper, dessen wässerige Lösung nach dem Kochen

mit Salzsäure deutlich Kupferoxyd reducirte und Schwefelsäure gab. Man kann also annehmen, dass in dieser Geschwulst Chondroitinschwefelsäure enthalten war.

Von normalen Organen und Geweben wurden auf Chondroitinschwefelsäure folgende untersucht.

Die normale Leber eines Pferdes im ungefähren Gewichte von 6 kg, von Gefässen und Bindegewebe möglichst befreit, zerkleinert, während 48 Stunden in schwacher Ammoniaklösung bei häufigem Umrühren liegen gelassen, weitere Behandlung dieses ammoniakalischen Auszuges mit Kalkmilch u. s. w., wie oben angegeben. Es wurde eine beträchtliche Menge einer Substanz erhalten, die alle Glykogenreactionen gab, aber keine Spur von Chondroitinschwefelsäure enthielt. Nach der Extraction mit Ammoniak wurde die Lebermasse der Verdauung unterworfen und mit essigsaurem Kupfer und Kalilauge behandelt. Auch dabei konnte keine Chondroitinschwefelsäure erhalten werden.

Kalbsmilz. Bei Behandlung mit Ammoniak wird keine Chondroitinschwefelsäure gefunden.

Die Magenschleimhaut vom Schwein wurde der Selbstverdauung mit 0,4 Proc. HCl unterworfen. Der unverdaute Rückstand giebt bei der Behandlung mit Kupfer und Kali eine Spur von Chondroitinschwefelsäure.

Der Arcus Aortae und die Aorta descendenz eines Pferdes. Sowohl aus dem Auszug mit Ammoniak, als auch bei der Behandlung mit Kupfer und Kali nach der Schmiedeberg-schen Methode wird eine beträchtliche Menge von Chondroitinschwefelsäure erhalten. Ausser durch die Reduction von Kupferoxyd und die Abspaltung von Schwefelsäure nach dem Kochen mit Salzsäure überzeugte ich mich von dem Vorhandensein der Chondroitinschwefelsäure durch den Nachweis von Chondrosin. Mörner [1]), der diese für die Knorpelgewebe so charakteristische Säure in der Aorta fand, schloss daraus, dass in der Tunica intima der Aorta möglicher Weise eine knorpelartige Substanz vorhanden sei.

Ligamentum nuchae vom Rinde. Nach der Schmiedeberg'schen Methode erhielt ich eine beträchtliche Menge Chondroitinschwefelsäure. In den Sehnen, speciell der Achillessehne, hat Mörner (l. c.) diese Säure nicht gefunden.

Femur des Pferdes. Periost möglichst entfernt, die Diaphyse

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XX, 1895, S. 357.



in kleine Stücke zerschlagen, mit Salzsäure zur Entfernung der Kalksalze behandelt. Der erweichte Knochen wurde zerkleinert und der Verdauung durch Magensaft unterworfen. Der unverdaute Rückstand nach der Schmiedeberg'schen Methode behandelt, enthielt eine geringe Menge Chondroitinschwefelsäure.

Femur von Schaf und Kuh. Die Diaphyse gab gleichfalls Spuren von Chondroitinschwefelsäure.

Die Kämme von 12 Hähnen wurden zerkleinert, mit Wasser gewaschen, 24 Stunden der Verdauung unterworfen, der unverdaute Rückstand mit Kupfer und Kali behandelt. Ich erhielt eine grosse Menge einer Substanz, deren wässrige Lösung stark opalisirte und die mit Jod keine Glykogenreaction gab. Beim Kochen mit Salzsäure entstand eine Kupferoxyd in alkalischer Lösung stark reducirende Substanz; die Abspaltung von Schwefelsäure wurde aber nicht beobachtet. Das erhaltene Kohlehydrat stammt wahrscheinlich aus einer mucinähnlichen Substanz in den Hahnenkämmen. Wenn man zerkleinerte Hahnenkämme durch ein Tuch presst, so erhält man eine klebrige, mucinähnliche Flüssigkeit.

Ich will noch hinzufügen, dass ich auch einen Wirbel eines Knorpelfisches (Acipenser) auf Chondroitinschwefelsäure untersucht habe, indem ich das Spirituspräparat nach dem Auswaschen mit Wascher mit Magensaft verdaute und den unverdaut gebliebenen Rückstand mit Kupfer und Kali behandelte. Das Vorhandensein der Chondroitinschwefelsäure, war nicht zweifelhaft, wenn auch die Menge anscheinend nur eine geringe war. Diese Beobachtung entspricht der Angabe Lönnberg's[1]), welcher Chondroitsäure (nach der früheren Terminologie) im Knorpel einer Rochenart (Raja batis) und einer Haifischart (Scymnus microcephalus) gefunden hat.

Um unsere Kenntniss über die Verbreitung der Chodroitinschwefelsäure im Organismus und ihre Bedeutung für denselben zu erweitern, war es von grossem Interesse, auch die wirbellosen Thiere auf das Vorkommen dieser Säure zu untersuchen, umsomehr als das Glykosamin, das Hauptzersetzungsproduct des bei den wirbellosen Thieren so sehr verbreiteten Chitins, auch als charakteristische Gruppe der Chondroitinschwefelsäure erscheint, was Schmiedeberg zu der Aeusserung veranlasste, es sei „durch das Glykosamin die Brücke hergestellt, die von dem Chitin der niederen Thiere zum Knorpel der höher organisirten Geschöpfe hinüberleitet."

Als Material für meine Untersuchung diente der Flusskrebs

1) Cit. nach Mörner loc. cit.

(Astacus fluviatilis). Die Kopfbrustschilde von 30 Krebsen wurden mit Wasser abgewaschen, mit essigsaurem Kupfer und Kalilauge behandelt, die Flüssigkeit nach 24 Stunden mit dem sich bildenden Niederschlag von den Schilden abgegossen, der Niederschlag auf dem Filter mit Wasser ausgewaschen, in Essigsäure aufgelöst und von Neuem mit Kalilauge bis zum völligen Verschwinden der Biuretreaction behandelt. Der letzte Rückstand wurde in Essigsäure aufgelöst; beim Hinzufügen von 95procentigem Alkohol zum Filtrate entstand ein reichlicher weisser, flockiger Niederschlag, der nach dem Auswaschen mit Alkohol die charakteristischen Reactionen des Glykogens zeigte und namentlich beim Kochen mit Salzsäure eine reducirende Substanz, aber keine Schwefelsäure gab.

Ferner wurden zur Feststellung, ob nicht im übrigen Körper Chondroitinschwefelsäure enthalten ist, die Krebse zerkleinert, zur Entfernung der Kalksalze mit Salzsäure behandelt, die Flüssigkeit abgegossen und der Rückstand nach Schmiedeberg behandelt. Ich erhielt wiederum nur Glykogen, aber keine Chondroitinschwefelsäure. Diese Beobachtung lehrt, dass im Körper der Krebse, und wahrscheinlich auch der anderen wirbellosen Thiere, neben dem Chitin keine Chondroitinschwefelsäure enthalten ist.

Aus den obigen Untersuchungen geht hervor, dass die Chondroitinschwefelsäure ausser im Knorpel noch in denjenigen normalen Geweben vorkommt, die reichliche Mengen elastischer Elemente enthalten. Dahin gehören der Netzknorpel [1]), das Ligamentum nuchae, die Aortenwand. Man muss daran festhalten, dass in den kleineren Gefässen im Verhältniss zu ihrem verminderten Gehalt an elastischen Elementen auch die Menge der Chondroitinschwefelsäure abnimmt, sonst hätten wir in allen parenchymatösen Organen, die wir doch niemals von den kleinsten Gefässen befreien können, immer Chondroitinschwefelsäure finden müssen, was nicht der Fall ist. Eine geringe Menge der Säure ist auch in der Grundsubstanz der Knochen enthalten und in den ihr analogen Bildungselementen des Fischskeletts. Das typische, d. h. das aus collagenen Fibrillen bestehende, sowie das adenoide Bindegewebe sind frei von Chondroitinschwefelsäure, z. B. die cirrhotische Leber und die Magenschleimhaut. In amyloiden Organen lässt sich diese Säure ausnahmslos in beträchtlicher Menge nachweisen. Dieser Befund steht mit der allgemeinen pathologischen Beschaffenheit des Organismus in keinem Zusammen-

1) Schmiedeberg, Mörner loc. cit.



hang, da z. B. bei der chronischen Tuberculose, bei der die Amyloidentartung ein häufiges Vorkommniss ist, in der Leber keine Chondroitinschwefelsäure vorkommt und, wie wir gesehen haben, nicht alle pathologischen Neubildungen diese Säure enthalten, sondern nur Geschwülste von bestimmtem Charakter, in unserem Falle das Fibrom. Ob sie in den Fibromen regelmässig vorkommt, müssen weitere Untersuchungen lehren. Sie ist von Mörner (c. l.) auch im Enchondrom gefunden worden, während Schmiedeberg eine solche Geschwulstmasse frei von dieser Säure fand (loc. cit.). Man kann wohl annehmen, dass das Vorkommen der Chondroitinschwefelsäure nicht an morphologische Verhältnisse gebunden ist, sondern von der chemischen Beschaffenheit der Gewebe abhängt.

II. Kurze Uebersicht über die bisherigen Methoden zur Darstellung der Amyloidsubstanz.

Die ersten Versuche zur Isolirung der Amyloidsubstanz wurden von Friedreich und Kekulé[1]) ausgeführt. Das zerkleinerte Amyloidorgan wurde wiederholt mit kaltem und heissem Wasser gewaschen und durch Alkohol und Aether entfettet. Zur Entfernung der Gefässreste wandten die Autoren die Abschlämmung in Aether an. Sie erhielten folgende elementare Zusammensetzung des Amyloids: C = 53,58; H = 7,00; N = 15,04 und schlossen daraus, dass die Amyloidsubstanz aller Wahrscheinlichkeit nach „nur eigenthümlich modificirte und veränderte eiweissartige Materien seien“ (S. 64). Es ist nicht nothwendig, lange auseinanderzusetzen, dass sie ein Gemisch verschiedener Substanzen analysirt haben, da die oben angegebene Behandlung des Amyloids dasselbe nicht von den verschiedenen Eiweisskörpern, Nucleïnen etc. befreien und die Abschlämmung im Aether die Gefässreste nicht vollkommen entfernen konnte.

Natürlich lässt sich unter solchen Umständen auch die Natur der gesuchten Substanz nicht erkennen.

C. Schmidt[2]), der die Amyloidsubstanz analysirte, die er aus der Milz durch Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Aether dargestellt hatte, fand darin 15,56 Proc. N und 2,06 Proc. pyro- und metaphosphorsaure Salze. Da das Amyloid eine grosse Menge Stickstoff enthielt und beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure keine reducirende Substanz gab, so schloss Schmidt daraus, dass es kein Kohlehydrat, sondern ein stickstoffreiches Albuminoid sei. Schon der eine Umstand, dass sich im Amyloid ein so hoher Phos-

1) Virchow's Arch. Bd. XVI, 1859, S. 50.
2) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. CX, 1859, S. 250.



phorsalzgehalt zeigte, spricht dafür, dass es eine Beimischung von Nucleïnsubstanzen enthielt, wovon weiter unten noch die Rede sein wird.

Am reinsten ist das Amyloid von Kühne und Rudneff[1]) dargestellt worden. Ausser den von ihren Vorgängern angewandten Methoden bedienten sie sich zur vollkommenen Entfernung der Eiweissstoffe noch der künstlichen Verdauung durch Magensaft. Die in dieser Weise dargestellte Amyloidsubstanz enthielt, trotzdem sie wiederholt der Verdauung unterworfen war, noch immer die Gefässe und andere unverdauliche Bestandtheile. Jedoch gelang es den Verfassern öfters, durch Abschlämmen auch diese Beimengungen zu entfernen. Kühne und Rudneff thaten in der Reindarstellung des Amyloids noch einen grossen Schritt weiter, indem sie die Substanz in schwacher Ammoniaklösung auflösten. Bis zur Trockene eingedampft, gab die ammoniakalische Amyloidlösung einen Rückstand, der mit Jod eine dunkelrothe Färbung annahm, welche beim Hinzufügen von Schwefelsäure einen „grünbläulichen Schimmer" erhielt. Für die leider unvollständige Analyse verwandten sie den Körper, der aus der ammoniakalischen Amyloidlösung beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure ausfiel. Das bei 120° C getrocknete Präparat gab 15,53 Proc. N; 1,3 Proc. S; und 0,79 Proc. aus Calcium- und Magnesiumphosphaten bestehende Asche. Mit Rücksicht auf das Resultat dieser Analyse und das Verhalten des Amyloids zu verschiedenen Reagenzien kommen die Autoren zu dem Schlusse (p. 72), dass „wenn auch die Gesammtsubstanz des noch nicht gelösten oder nur in Ammoniak gelösten Amyloids einige sehr wesentliche Eigenschaften bekannter, besonders der coagulirten Eiweisskörper theilt, sich doch eine ganze Reihe von Reactionen damit anstellen lassen, welche zeigen, dass dieser Körper in sehr vielen Punkten vom Eiweiss abweicht", z. B. in Bezug auf die Unverdaulichkeit im Magensaft und die Schwerlöslichkeit in Säuren. So gross der Schritt Kühne's in der Reindarstellung des Amyloids auch ist, so ermöglicht seine Methode doch nicht die Befreiung des Amyloids von den Nucleïnsubstanzen, worauf u. A. das Vorhandensein einer nicht unbeträchtlichen Menge Phosphor in seiner Amyloidsubstanz hinweist. Ausserdem wurde seine Substanz nur auf Stickstoff und Schwefel analysirt, was von dem Charakter der Substanz keine hinreichende Vorstellung giebt.

Von den neueren Arbeiten wollen wir die Arbeit Tschermak's[2])

1) Virchow Arch. Bd. XXXIII, 1865, S. 66.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XX, 1895, S. 343.



erwähnen, die über die Eigenschaften der Amyloidsubstanz ganz unerwartete Angaben enthält. Entgegen der feststehenden Ansicht von der Schwerverdaulichkeit der Amyloidsubstanz im Magensaft — ich sage „schwerverdaulich", weil nach Kostjurin und Ludwig[1]) das Amyloid zwar schwer, aber doch nicht unverdaulich ist — und von ihrer Schwerlöslichkeit in Säuren zeigt sie sich in den Versuchen von Tschermak nicht nur verdaulich, sondern sogar bei gewöhnlicher Temperatur verhältnissmässig leicht löslich in schwachen anorganischen und organischen Säuren, z. B. in Essig-, Oxal- oder Weinsäure von 5 Proc. Merkwürdig ist dabei die Angabe, dass die Verdauungsproducte des Amyloids in Pankreas- oder Magensaft ebenso wie seine durch Einwirkung von Säuren entstehenden Producte (Acidalbumine, Albumosen und Peptone) mit Jod und Anilinfarbstoffen die gleichen Reactionen geben sollen, wie ihre Muttersubstanz, das Amyloid selbst. Für seine Untersuchungen und Analysen bediente sich der Verfasser des nach der Friedreich-Kekulé'schen Methode dargestellten Amyloids. Die Analyse dieses Körpers ergab folgendes Resultat: C = 53,01; H = 7,00; N = 16,20; S = 1,56; Asche = 0,43; in letzterer waren Ca, Mg, P enthalten. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt Verfasser zu dem Schlusse, dass das Amyloid eine „modificirte Coagulationsform des circulirenden Eiweisses, wahrscheinlich des Serumalbumins, nicht des Fibrins sei" (p. 353).

Aus den angeführten Untersuchungen geht hervor, dass die Amyloidsubstanz bisher noch nicht isolirt war, und dass daher über ihre Natur nur unsichere Vermuthungen bestanden.

III. Ueber die Darstellung der Amyloidsubstanz.

Das Organ, Leber oder Milz, wird von der Glisson'schen Kapsel und den grösseren Gefässen möglichst befreit, zerkleinert, erst mit kaltem Wasser, dann mit einer schwachen Ammoniaklösung ausgezogen, die Flüssigkeit nach wenigen Stunden abgegossen und der Rückstand auf einem dichten Nickeldrahtnetz zerrieben. Das Zerreiben gelingt leicht, wenn die Amyloidmasse vorher, wie erwähnt, mit schwacher Ammoniaklösung behandelt war. Auf dem Drahtnetz bleiben die grösseren Gefässe und das Bindegewebe zurück. Die zerriebene Amyloidmasse wird so lange mit schwacher Ammoniaklösung ausgewaschen, bis die Waschflüssigkeit fast klar und farblos erscheint. Dabei darf die letzte Waschflüssigkeit keine Chondroitin-

1) Wien. med. Jahrb. 1886. S. 181—183.

schwefelsäure mehr enthalten. Um sich von der Abwesenheit dieser Säure zu überzeugen, wird die Waschflüssigkeit mit Kalkmilch etc., wie oben angegeben, behandelt, oder sie wird bis zu einem geringen Volumen eingedampft, mit verdünnter Salzsäure gekocht und auf die Anwesenheit von Schwefelsäure und reducirender Substanz untersucht.

Die Behandlung des Organbreies mit Ammoniak hat den Zweck, die freie oder nur salzartig gebundene Chondroitinschwefelsäure, sowie möglichst Nucleïne, Mucin, Glykogen und Hämatin zu entfernen, während das Amyloid nicht gelöst wird. Selbst wenn die zerkleinerten Amyloidorgane eine Woche und länger mit schwacher Ammoniaklösung behandelt werden, bleibt die Amyloidsubstanz ungelöst und unverändert und bewahrt alle ihre charakteristischen Reactionen. Dies gilt auch für mikroskopische Schnitte der mit verdünntem Ammoniak behandelten Organe. Die Präparate zerfallen zwar leichter, aber das Amyloid zeigt keine Veränderung.

Nach der Ammoniakbehandlung wird die Amyloidmasse mit Wasser ausgewaschen und bei 38° C. 3—4 Tage oder länger der Verdauung durch Magensaft unter öfterem Umrühren unterworfen. Von Zeit zu Zeit wird die Verdauungsflüssigkeit abgegossen und durch frischen Magensaft und Salzsäure von 0,4 Proc. ersetzt. Trotzdem die Amyloidmasse in dieser Weise längere Zeit der Einwirkung sehr kräftiger Verdauungsflüssigkeit ausgesetzt war, konnte ich doch niemals eine Verdauung derselben beobachten. Als Verdauungsflüssigkeit diente in allen Fällen der Auszug der Schleimhaut des Schweinsmagens mit Salzsäure von 0,4 Proc. Die energische Wirkung dieses Magensaftes auf verschiedene Eiweissstoffe, Fibrin, Serumalbumin u. A. wurde besonders festgestellt. Zuweilen findet sich nach der Verdauung ein Theil der Amyloidsubstanz im feinvertheilten Zustande in der Verdauungsflüssigkeit suspendirt, wovon man sich durch Centrifugiren der letzteren überzeugen kann, indem dabei die feinen Theilchen als Bodensatz erhalten werden. Dieses Aufschwemmen der amyloiden Substanz mag wohl zu der Annahme Veranlassung gegeben haben, dass sie theilweise verdaulich sei.

Ich untersuchte auch die Verdauungsproducte des Amyloidorganes, Acidalbumine, Albumosen und Peptone auf die Amyloidreactionen und erhielt ein vollkommen negatives Resultat. Die Beobachtungen Tschermak's in Betreff der Verdaulichkeit des Amyloids sind daher unzutreffend.

Der unverdaute Rückstand des Amyloidorganes wird zuerst mit schwacher Salzsäure und sodann mit Wasser ausgewaschen. Dieser Rückstand giebt stets in ausgesprochener Weise die Amyloid-

reactionen mit Jod und Methylviolett. Unter dem Mikroskop sieht man, dass der Amyloidsubstanz Körper beigemengt sind, die diese Reactionen nicht geben. Die ganze Masse wird sodann mit sehr schwacher Ammoniaklösung behandelt, wobei sich jetzt, nach der Verdauung, der grösste Theil löst.

Der im Ammoniak unlösliche Rückstand besteht hauptsächlich aus kleinen Gefässen, elastischen Fasern und Holzfasern vom Brettchen, auf dem die Zerkleinerung des Amyloidorganes stattfand, und giebt nach dem Auswaschen mit ganz verdünnter Salzsäure und Wasser unter dem Mikroskop nicht die geringste Amyloidreaction.

Der ammoniakalische Auszug wird filtrirt und mit verdünnter Salzsäure versetzt, wobei sich ein reichlicher flockiger, manchmal gallertartiger Niederschlag bildet, der von Neuem 24 Stunden lang der Einwirkung von Magensaft unterworfen wird. Doch konnte in keinem Falle eine weitere Verdauung dieser Substanz beobachtet werden. Nach dem Auswaschen löst man sie abermals in Ammoniak, fällt mit Salzsäure und wäscht den Niederschlag erst durch Decantiren und dann auf einem Filter mit Wasser, Alkohol und Aether gut aus.

Man kann sich leicht davon überzeugen, dass man es mit einer in Ammoniak leicht löslichen Form des Amyloids zu thun hat. Denn erstens bleibt, wie erwähnt, nach der Behandlung des verdauten amyloidentarteten Organes nur ein geringer Antheil zurück, der keine Reactionen auf Amyloid mehr giebt; dieses geht also vollständig in Lösung und aus dieser erhält man durch Ansäuern einen Niederschlag, der mit Methylviolett regelmässig, mit Jod zwar nicht immer — worauf wir noch zurückkommen —, aber doch häufig die Amyloidreactionen giebt. Zweitens erhält man aus normalen Lebern und anderen nicht amyloidentarteten Organen durch Verdauung, Lösen des unverdauten Rückstandes in Ammoniak und Fällen mit Säuren niemals eine derartige Substanz, sondern nur Nucleïne, wie weiter unten genauer angegeben ist.

Aus den mitgetheilten Thatsachen ergiebt sich also, dass das in den Geweben enthaltene, unverdaute Amyloid in Ammoniak und überhaupt in Alkalien unlöslich ist. Auf die Frage nach der Ursache seiner Löslichkeit nach der Verdauung kommen wir weiter unten zurück.

Die in der beschriebenen Weise gewonnene Amyloidsubstanz ist leicht löslich in schwachen Alkalien, schwer löslich in concentrirteren Säuren. Sie enthält eine nicht unbedeutende Menge von Phosphor. Wir sahen oben, dass das von C. Schmidt und von Kühne analysirte Amyloid gleichfalls Phosphor enthielt. Die Analyse der



von mir dargestellten Substanz gab nach dem Trocken im Vacuum bei 100° C. folgende Zahlen:

C = 46,92
H = 6,60
N = 14,16
P = 1,16

Alle obenerwähnten Eigenschaften und besonders der hohe Phosphorgehalt des Amyloids liessen auf den ersten Blick vermuthen, dass diese Substanz zu der Gruppe der sogenannten Nucleoproteïde gehört. Morochowetz[1]) fand in dem nach der Kühne-Rudneff-schen Methode dargestellten Amyloid einen noch höheren Phosphorgehalt, nämlich 3,1 Proc., was ihn veranlasste, das Amyloid den Nucleïnen zuzuzählen. Wenn aber das Amyloid wirklich ein Nucleoproteïd wäre, dann müsste ein amyloidhaltiges Organ phosphorreicher sein als ein amyloidfreies.

Zur Untersuchung dieser Frage führte ich vergleichende Phosphorbestimmungen von amyloidentarteten und verschiedenen anderen Lebern aus. Um besonders das Parenchym auf seinen Phosphorgehalt zu untersuchen, verrieb ich die Organe (Spirituspräparate) auf einem dichten Nickeldrahtnetz. Das durch das letztere gesiebte Parenchym wurde sorgfältig mit Alkohol und Aether ausgewaschen. Die Bestimmung des Phosphors geschah nach dem Verbrennen der Substanz mit Soda und Salpeter, nach der von Miescher[2]) angewandten Methode. Die Resultate sind, auf Trockensubstanz berechnet, folgende:

Präparat I.		
Leber (Stauungsatrophie)	0,2435 Substanz gaben 0,0050 $Mg_2P_2O_7$	= 1,31 Proc. P_2O_5
Präparat II.		
Amyloidleber . . .	0,2555 Substanz gaben 0,0064 „	„ 1,60 „ „
Präparat III.		
Parench. Hepatitis .	0,2695 Substanz gaben 0,0074 „	„ 1,75 „ „
Präparat IV.		
Amyloidleber . . .	0,2565 Substanz gaben 0,0062 „	„ 1,54 „ „
Präparat V.		
Leber (Stauungsatrophie)	0,3010 Substanz gaben 0,0105 „	„ 2,23 „ „
Präparat VI.		
Amyloidleber . . .	0,2715 Substanz gaben 0,0050 „	„ 1,17 „ „

Aus diesen Analysen ersehen wir, dass ein Unterschied zwischen dem Phosphorgehalt der amyloidhaltigen und der amyloidfreien Lebern nicht besteht. Es war daher

1) Petersb. medic. Wochenschr. Nr. 10. 1878.
2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVII, 1896, S. 100.

die Annahme gerechtfertigt, dass der Phosphorgehalt des Amyloids durch beigemengte Nucleïne bedingt ist.

Um das Amyloid von diesen Nucleïnen zu befreien, benutzte ich die Unlöslichkeit derselben in Barytwasser, in welchem das Amyloid leicht löslich ist. Zu diesem Zwecke stellt man sich einen aus der ammoniakalischen Lösung frisch gefällten Niederschlag des phosphorhaltigen Amyloids dar, den man sorgfältig durch Decantiren mit Wasser auswäscht und sodann mit einer Barytlösung im Ueberschuss behandelt. Nicht so leicht gelingt die Auflösung der Amyloidsubstanz in Barytwasser, wenn man mit dem letzteren die getrocknete Substanz statt des frisch gefällten Niederschlages aufzulösen versucht.

Die Barytlösung des Amyloids wird filtrirt, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert, wobei sich ein reichlicher Niederschlag bildet, der nach dem Auswaschen die Amyloidreaction giebt.

Der im Baryt unlösliche Rückstand, mit Wasser und schwacher Säure zur Entfernung des Baryts ausgewaschen, giebt keine Amyloidreaction und enthält eine nicht unbeträchtliche Menge Phosphor, der wahrscheinlich Nucleoalbuminen angehört. Die Amyloidsubstanz wird auf diese Weise vollkommen phosphorfrei erhalten, wie die weiter unten aufgeführten Analysen darthun.

Die folgenden Versuche zeigen, dass die Nucleïne auch nach der Verdauung in Barytwasser ganz unlöslich sind.

Versuch I. Paranucleïn, aus dem Caseïn der Milch durch Verdauung mit Magensaft erhalten, wurde in schwachem Ammoniak aufgelöst, durch Ansäuern ausgefällt, mit Wasser ausgewaschen und mit Baryt behandelt. Die abfiltrirte alkalische Flüssigkeit giebt mit Salzsäure auch nach längerem Stehen keinen Niederschlag. Das Paranucleïn ist also vom Baryt nicht aufgelöst worden.

Versuch II. Eine normale Pferdeleber wurde zerkleinert und einige Tage lang mit Ammoniak behandelt. Der Rückstand wurde 5 Tage lang der Verdauung durch Magensaft unter mehrmaliger Erneuerung des letzteren unterworfen. Ich erhielt einen beträchtlichen, dunkelbraunen, wahrscheinlich melaninhaltigen, unverdauten Rückstand, der Phosphor enthielt und in Ammoniak leicht löslich war. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung entstand ein beträchtlicher Niederschlag. Letzterer wurde mit Baryt behandelt und das Filtrat angesäuert. Dabei entstand aber kein Niederschlag, so dass also von den Nucleïnsubstanzen nichts gelöst war.

Versuch III Kalbsmilz. Die Pulpa wurde ausgeschabt, mit Wasser und sodann mit schwachem Ammoniak gewaschen, dann mit

Magensaft verdaut, der unverdaut gebliebene Rückstand in Ammoniak aufgelöst, aus der filtrirten Flüssigkeit durch Ansäuern ausgefällt und der Niederschlag mit Baryt behandelt. Das alkalische Filtrat gab beim Ansäuern keinen Niederschlag.

Diese Untersuchungen beweisen erstens die vollkommene Unlöslichkeit der Nucleïne im Barytwasser und zeigen zweitens, dass durch die Verdauung mit Magensaft und durch das Auflösen des unverdaut gebliebenen Rückstandes in Ammoniak eine vollkommene Isolirung des Amyloids nicht erreicht wird. Auch geht drittens aus ihnen hervor, dass im Parenchym der normalen Organe keine amyloidähnlichen Substanzen enthalten sind.

Wir sagen „im Parenchym", da hinsichtlich der normalen Gefässwandungen und der elastischen Elemente dieser Satz eine gewisse Einschränkung erleidet, wie wir weiter unten sehen werden

IV. Ueber die Farbenreactionen der Amyloidsubstanz.

Wie bekannt, gelten bei den pathologischen Anatomen die Reactionen der Amyloidsubstanz auf Jod und Anilinfarbstoffe als äusserst beweisend, als klassisch. Wenn ein unter dem Mikroskop dem Amyloid ähnlicher Körper durch Jod und Anilinfarbstoffe nicht die charakteristische Färbung annimmt, so schliesst man daraus, dass es kein Amyloid ist, und rechnet ihn zuweilen zu den sogenannten Hyalinen, die von manchen Autoren, wie v. Recklinghausen, Raehlmann, Klebs, Litten, Stilling u. A., als Vorstufe des Amyloids angesehen werden. Hinsichtlich der Frage indess, welche von diesen beiden Reactionen für die Gegenwart des Amyloids die beweiskräftigste sei, die mit Jod oder mit dem Anilinfarbstoffe, herrscht zwischen den Autoren noch keine Uebereinstimmung. Indem ich den Leser auf eine frühere Arbeit von mir[1]) verweise, in der die Literatur über diese Frage ausführlich berücksichtigt ist, will ich hier nur darauf hindeuten, worauf hauptsächlich die Verschiedenheit dieser Ansichten beruht. Bekanntlich nehmen die sogenannten Corpora amylacea bei der Behandlung mit Jod manchmal eine sehr deutliche, zuweilen aber nur eine geringe oder gar keine Färbung an. Zuweilen erhält man in den centralen Schichten dieser Körper eine Amyloidreaction, in den peripheren keine (Jürgens). Dasselbe trifft oft bei der Amyloidentartung zu, wo einzelne entartete Partien eine deutliche Jodreaction geben, andere daneben liegende und optisch

1) Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. Nr. 2, S. 106. Paris 1897.



ganz ähnliche dagegen gar keine (Cohnheim, Cornil, Jürgens, Ziegler, Raehlmann, Litten u. A.). Den deutlichsten Beweis für das unregelmässige Eintreten der Jodreaction giebt ein vor kurzem von Hansemann [1]) beschriebener Fall von Amyloidentartung bei Syphilis. Degenerirt waren Milz, Leber, Nieren, Darmkanal, Glandula thyreoidea, zahlreiche Lymphdrüsen und das Herz. Eine Jodreaction gaben nur Nieren, der Darmkanal, die Glandula thyreoidea und die grossen Herzgefässe, an den übrigen Organen blieb die Reaction aus, obgleich die amyloide Degeneration dieser Organe nicht nur mikro-, sondern auch makroskopisch festgestellt werden konnte. Die Färbung mit Methylviolett trat jedoch bei allen diesen Organen ein. Eine ähnliche Beobachtung machte ich bei einer Amyloidniere vom Menschen (siehe meine Arbeit). Ueberdies ist es bekannt, dass deutliche Amyloidreactionen, besonders mit Jod, im Allgemeinen nur frische oder höchstens nur kurze Zeit in Alkohol, Chromsäure oder Müller'scher Flüssigkeit aufbewahrte Präparate zeigen. Die Jodreaction verschwindet auch sehr leicht, wenn man das amyloide Gewebe vorher mit Kali- oder Natronlösung von 0,5 Proc. behandelt und sodann neutralisirt und sorgfältig mit Wasser auswäscht (Dickinson, Semljanizin). [2]) Von der äusserst geringen Beständigkeit der Jodreaction konnte ich mich auch bei der von mir an Thieren experimentell hervorgerufenen Amyloiddegeneration überzeugen. Diese Reaction gelingt nur in den am weitesten fortgeschrittenen Fällen von Amyloidentartung, besonders an frischen, mit Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit nicht behandelten Präparaten. Präparate, die in frischem Zustande deutliche Jodreaction gaben, verloren oft diese Fähigkeit schon nach 24stündiger Aufbewahrung in Alkohol. Die Anfangsstadien des Amyloids geben nur mit Anilinfarbstoffen eine Färbung. Aber auch von dieser Färbung durch Anilinfarbstoffe kann man sagen, dass sie, obgleich sie in allen Fällen gelingt, nach der Behandlung mit Alkohol oder Müller'scher Flüssigkeit in der Regel sehr an Deutlichkeit verliert. Anschliessend hieran sei noch bemerkt, dass sowohl das experimentelle Amyloid, als auch die von den Pathologen bei Thieren beobachteten Fälle keinen Zweifel mehr lassen, dass die Amyloidreactionen mit Anilinfarbstoffen constanter und daher beweisender sind, als die mit Jod. Wie verhält sich nun die von uns isolirte Amyloidsubstanz diesen Reactionen gegenüber,

1) Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie, 1893, S. 855.

2) Cit. nach Pachutine. Curs d. allg. u. experim. Pathol. Bd. I, 1885, S. 132 (russisch).

und wovon können die oben angeführten Launen der Amyloidreactionen abhängen?

Wir müssen zur Beantwortung dieser Fragen Schritt für Schritt die Farbenreactionen des Amyloids in den verschiedenen Stadien seiner Reindarstellung verfolgen. Im Nachstehenden betrachten wir in dieser Richtung die Präparate, von denen weiter unten die Analysenergebnisse mitgetheilt sind.

Präparat I. Die frische Leber giebt makroskopisch sowie mikroskopisch deutliche Reaction mit Jod und Methylviolett. Nach dem Auswaschen mit Wasser und mit schwacher Ammoniaklösung und nach der Einwirkung von Magensaft zeigt die unverdaut gebliebene Masse gleichfalls deutliche Amyloidreaction. Darauf wird sie mit schwacher Ammoniaklösung behandelt, die Lösung abfiltrirt, das Amyloid durch Ansäuern mit Salzsäure in flockigem Zustande ausgefällt, in Baryt gelöst und von neuem durch Ansäuern ausgefällt.

Dieser Niederschlag giebt keine Jod-, aber eine deutliche Methylviolettreaction. Wird diese Substanz in schwacher Ammoniakflüssigkeit aufgelöst und die Lösung langsam eingedampft, so giebt das dabei sich bildende glasige Häutchen eine deutliche Reaction mit Jod, die aber ungleich schwächer ist, als die ursprüngliche.

Präparat II. Leber, Spirituspräparat, giebt deutliche Amyloidreactionen. Es wird ganz wie das vorige behandelt. Beim Ansäuern der nach der Verdauung erhaltenen ammoniakalischen Lösung fiel ein gallertiger Niederschlag aus. Niederschlag aus der Barytlösung gab eine deutliche Reaction mit Jod und Methylviolett.

Präparat III. Frische Milz. Starke, diffuse Amyloidentartung (Speckmilz); Jod färbt mit rother, Jod und Schwelsäure mit dunkel grünblauer Farbe. Nach der Verdauung mit Magensaft blieb die Jodreaction unverändert, mit Jod und Schwefelsäure zeigte sich aber nicht mehr der frühere blaue Schimmer, sondern nur eine intensivere Rothfärbung. Nach der Auflösung in Ammoniak und nach dem Ausfällen aus dieser Lösung färbte sich die Substanz deutlich mit Methylviolett, aber nur schwach mit Jod. Nach dem Trocknen trat die Färbung mit Jod deutlicher hervor.

Präparat IV. Leber. Spirituspräparat. Gab deutliche Amyloidreactionen. Nach der Verdauung und Auflösung in Barytwasser, ohne vorherige Behandlung mit Ammoniak, wobei nur wenig Substanz in Lösung ging, trat nur mit Methylviolett, nicht aber mit Jod eine Färbung ein.

Die übrigen von mir nach dieser Richtung untersuchten Präparate gaben theils deutliche Reaction mit Jod, theils blieb diese

fast völlig aus. Mit Methylviolett gelang die Reaction immer. Ein Präparat von Pferdeamyloidleber verlor schon nach der Verdauung in hohem Grade die Fähigkeit, sich durch Jod zu färben. Nach seiner Auflösung in Ammoniak und Baryt gab es gar keine Reaction mehr[1]).

Das isolirte Amyloid giebt also stets die Färbung mit Methylviolett, aber durchaus nicht immer die Reaction mit Jod. Aus den vorstehend mitgetheilten Thatsachen kann man daher mit vollem Rechte schliessen, dass die Reaction mit Jod nicht von der chemischen Natur des Amyloids, sondern von seiner physikalischen Beschaffenheit abhängt. Dafür spricht besonders der Umstand, dass die Reaction verschwindet, sobald die Substanz in den gelösten Zustand übergeht, und dass sie gelingt, wenn das Präparat, wie oben erwähnt, beim Eindampfen eine glasige Beschaffenheit, wie in den Geweben, angenommen hat.

Maroschowetz sprach sich schon längst in diesem Sinne aus, indem er die Jodreaction nicht für charakteristisch hält und darauf hinweist, dass je weniger feucht das Amyloid ist, umso besser sich die Substanz mit dem Jod imprägnirt (loc. cit. p. 313). Auch nach Leber[2]) hängt die Amyloidreaction mit Jod hauptsächlich von bestimmten physikalischen Eigenschaften und von dem Aggregatzustand seiner Moleküle, aber nicht von seiner chemischen Zusammensetzung ab. Wir müssen daher bekennen, dass die Färbung des Amyloids durch Jod analog ist denjenigen physikalischen Vorgängen, die in der Färberei eine so wichtige Rolle spielen, indem zur Fixirung bestimmter Farbstoffe eine vorherige Veränderung der Oberfläche der zu färbenden Gewebe durch die sogenannten Beizen nothwendig ist.

V. Die elementare Zusammensetzung der Amyloidsubstanz.

Aus frischen Amyloidorganen erhält man das Amyloid ganz farblos, aus Spirituspräparaten mit einem Stich ins Gelbliche. Zur Analyse wurde die Substanz im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zum constanten Gewicht getrocknet.

Dazu waren gewöhnlich 1—2 Wochen erforderlich. Auf die Gegenwart von Phosphor wurde jedesmal sorgfältig untersucht und dabei so verfahren, als ob es sich um eine quantitative Bestimmung nach dem von Miescher (loc. cit.) angegebenen Verfahren handelte.

1) Das Amyloid vom Pferde konnte ich nicht analysiren, da es beim Trocknen aus unbekannten Gründen ganz dunkelbraun wurde.

2) Arch. f. Ophtalmol. Bd. XXV, 1879, S. 257.

Nur in einem Falle konnte seine Menge quantitativ bestimmt werden, zwei andere Präparate enthielten nur unwägbare Spuren davon.

Die Stickstoffbestimmung geschah nach Kjeldahl; die Verbrennung wurde im Schiffchen mit vorgelegtem Bleichromat ausgeführt. Die nachstehenden Zahlen sind auf aschefreie Substanz berechnet. Die Menge der Asche betrug bei Präparat I: 0,08 Proc., bei Präparat II: 1,16 Proc., bei Präparat III: 0,4 Proc.

Analysirt wurden 4 Präparate (I—IV).

	I		II		II		III		IV	
C	49,94	Proc.	49,06	Proc.	48,86	Proc.	48,94	Proc.	50,38	Proc.
H	6,65	"	6,75	"	6,76	"	7,02	"	6,80	"
N	13,79	"	13,87	"	—	"	14,07	"	13,94	"
S	2,89	"	2,65	"	—	"	2,83	"	—	"
P	0,10	"	Spuren	"	—	"	Spuren	"	—	"

Wie wir sehen, giebt das von mir isolirte Amyloid ganz andere Zahlen als die bisher analysirten Präparate. Besonders bemerkenswerth ist der hohe Schwefel- und der verhältnissmässig geringe Stickstoffgehalt des Amyloids. Die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen machen es aber wahrscheinlich, dass die amyloide Substanz nicht in allen Fällen die ganz gleiche Zusammensetzung hat.

VI. Die Chondroitinschwefelsäure als Zersetzungsproduct des Amyloids.

Es musste nun vor allen Dingen untersucht werden, ob nicht in dem von mir isolirten Amyloid eine charakteristische eiweissfreie Gruppe enthalten ist, ähnlich wie eine solche in den Mucinen und den meisten Nucleoalbuminen sich findet. Zur Aufsuchung einer solchen Atomgruppe liess sich die Behandlung mit essigsaurem Kupfer und Kalilauge vortheilhaft verwenden. Dabei wurde in der bekannten, weiter oben angegebenen Weise verfahren. Aus der Auflösung der erhaltenen eiweissfreien Kupferverbindung in Essigsäure fällte Alkohol eine weisse, flockige Masse, die sich bei der genaueren Untersuchung als Chondroitinschwefelsäure erwies.

Die nach der obigen Behandlung von dem chondroitinschwefelsaurem Kupfer getrennte violette alkalische Flüssigkeit wurde mit schwacher Essigsäure angesäuert, wobei sich ein reichlicher weisser, flockiger Niederschlag bildete, der aus der Kupferverbindung eines Eiweissstoffes bestand, der weder mit Jod, noch mit Methylviolett eine charakteristische Reaction gab. Das Amyloid zerfällt also bei dieser Behandlung in einen Eiweissstoff und in Chondroitinschwefelsäure.

Nach diesem Ergebniss erschien es von vornherein sehr wahrscheinlich, dass die Färbungen des Amyloids mit Jod und mit Methylviolett seinen Chondroitinschwefelsäure-Componenten zuzuschreiben

sind. Versetzt man eine Lösung von chondroitinschwefelsaurem Natrium mit Methylviolett, so entsteht ein Niederschlag, der nach dem Auswaschen mit Wasser eine rosarothe Farbe annahm, ähnlich wie das Amyloid selbst. Die Behandlung des Methylvioletts mit Essig- oder Salzsäure ergiebt kein ähnliches Resultat. Die Reaction mit Jod anzustellen, ist nicht bequem, da die Chondroitinschwefelsäure mit schwacher Jodjodkaliumlösung keinen Niederschlag giebt, und die Lösung selbst nur die braune Jodfarbe zeigt. Man kann daher auf Grund des angegebenen Verhaltens mit Sicherheit annehmen, dass die charakteristische Färbung des Amyloids durch Anilinfarbstoffe von der Chondroitinschwefelsäure abhängig ist.

Nach den Untersuchungen von Schmiedeberg (c. l.) sind die Verbindungen der Chondroitinschwefelsäure mit eiweissartigen Stoffen den Verbindungen der letzteren mit den Gerbsäuren analog. Doch ist die Bindung derselben mit den genannten Stoffen eine sehr verschiedene, bald eine sehr lockere, wie mit dem eigentlichen Eiweiss, bald eine sehr feste, wie mit dem Collagen, worauf bekanntlich die Lederfabrikation beruht. In den im Knorpel vorkommenden und den künstlich dargestellten Verbindungen der Chondroitinschwefelsäure ist die letztere nur sehr locker mit dem Eiweiss und den eiweissartigen Stoffen verbunden. Es fragt sich nun, ob die Chondroitinschwefelsäure in dem Amyloid auch nur locker salzartig gebunden ist, oder ob das letztere in dieser Beziehung mit dem Leder zu vergleichen ist? Es ist oben angegeben, dass bei der Darstellung des Amyloids das zerkleinerte Organ so lange sorgfältig mit verdünnter Ammoniaklösung ausgewaschen wurde, bis die Waschflüssigkeit keine nachweisbare Menge von Chondroitinschwefelsäure mehr aufnahm.

Soweit die letztere blos locker salzartig gebunden ist, wird sie bei dieser Behandlung vollständig entfernt. Man kann also annehmen, dass in den amyloidhaltigen Organen zwar auch locker gebundene Chondroitinschwefelsäure vorkommt, die durch Ausziehen mit Ammoniak entfernt wird, dass aber diese Säure in dem Amyloid in festerer Bindung mit dem Eiweiss sich findet, etwa wie die Gerbsäure im Leder. Diese Ansicht wird auch durch folgende Beobachtung bestätigt. Wenn man das aus der ammoniakalischen Lösung gefällte Gemenge von Amyloid und Nucleoalbuminen mit Barytwasser extrahirt hat, so lässt sich in dem Rückstand mittelst Kupfer und Kali nach der Schmiedeberg'schen Methode dennoch Chondroitinschwefelsäure nachweisen. Da die Letztere in Barytwasser leicht löslich ist, so könnte sie sich nicht in dem Rückstand finden, wenn sie hier im

locker gebundenen, salzartigen Zustande enthalten wäre. Das Amyloid ist in Barytwasser nicht so leicht löslich wie die freie Chondroitinschwefelsäure, und es ist daher von demselben noch ein Rest neben dem Nucleoalbumin in dem Rückstand zurückgeblieben. Bei der Behandlung mit Kupfer und Kali wird dann die Chondroitinschwefelsäure — vielleicht durch Verseifung — frei gemacht. Eine solche Spaltung wird wohl auch durch stärkere Säuren herbeigeführt. So erklärt sich dann auch die längst gemachte Angabe, dass das Amyloid bei der Einwirkung von stärkeren Säuren und Alkalien in gewöhnliche Eiweissformen — Alkali- und Acidalbumin — übergeht. Die Chondroitinschwefelsäure hat man dabei einfach übersehen. Interessant ist die Beobachtung von Morochowetz (l. c.), der in dem nach Kühne isolirten Amyloid beim Kochen mit Schwefelsäure eine Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Substanz fand, die aber nicht Zucker war, — was ihn veranlasste, das Amyloid mit dem Mucin zu indentificiren.

Um festzustellen, ob auch im Knorpel eine amyloidähnliche, festere Verbindung von Chondroitinschwefelsäure mit einer eiweissartigen Substanz enthalten ist, behandelte ich zerkleinerte Nasenknorpel des Schweines in der bei der Verarbeitung der Amyloidleber angegebenen Weise, indem ich sie mit Ammoniak extrahirte, dann der Verdauung unterwarf und hierauf aus dem unverdauten Rückstand Amyloid darzustellen suchte. Ich erhielt schliesslich nur eine sehr geringe Menge einer Substanz, die Chondroitinschwefelsäure enthielt und Aehnlichkeit mit dem Amyloid hatte. Es ist daher die im Knorpel in reichlicher Menge enthaltene Chondroitinschwefelsäure vollständig oder nahezu vollständig in der lockeren, salzartigen Verbindung enthalten, wie sie von Schmiedeberg beschrieben ist. Dass bei dieser Untersuchung des Knorpels nicht nennenswerthe Mengen amyloidähnlicher Substanz gefunden wurden, ist eine weitere Stütze für die Annahme, dass in dem Amyloid die Chondroitinschwefelsäure sich in fester Bindung findet.

Auch aus der künstlich dargestellten Verbindung von Chondroitinschwefelsäure mit Eiweiss lässt sich die erstere durch Alkalien leicht entfernen. Ich brachte durch Salzfällung gereinigtes und hierauf durch Erhitzen coagulirtes Serumalbumin in eine schwach angesäuerte Lösung von chondroitinschwefelsaurem Natrium, das ich mir nach dem von Oddi (l. c.) beschriebenen Verfahren dargestellt hatte, und liess die Masse einige Stunden lang bei mässiger Temperatur auf dem Wasserbade stehen. Hierauf behandelte ich die Eiweisscoagula mit schwacher Ammoniakflüssigkeit, wusch sie mit

Wasser aus und untersuchte sie mittelst Kupfer und Kali auf Chondroitinschwefelsäure. Doch fand sich von der letzteren keine Spur darin; sie war also vollständig durch das Extrahiren mit Ammoniakflüssigkeit entfernt. Auch wurde das extrahirte Eiweiss bei der Verdauung mit Magensaft vollständig gelöst, ohne einen Rückstand zu hinterlassen.

Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, dass das genuine, in den entarteten Organen enthaltene Amyloid eine feste, vielleicht esterartige, in schwachen Alkalien unlösliche Verbindung von Chondroitinschwefelsäure mit einer Eiweisssubstanz ist.

Das durch die Verdauung mit Magensaft in Alkalien löslich gewordene, oben beschriebene und analysirte Product ist ein modificirtes Amyloid, in welchem wahrscheinlich an Stelle des Albumins eine Albumose getreten ist.

Ob bei der durch die Verdauung bewirkten Umwandlung das ursprünglich mit der Chondroitinschwefelsäure verbundene Eiweiss blos in Albumosen umgewandelt ist, und diese vollständig mit der Säure in der früheren festen Verbindung geblieben sind, oder ob ein Theil des Eiweiss abgespalten und der Rest als Albumose mit der Chondroitinschwefelsäure verbunden geblieben ist, und ob dieses verdaute Amyloid eine feste oder salzartige Verbindung bildet, lässt sich zur Zeit mit einiger Sicherheit nicht entscheiden. Dass die salzartige Natur desselben nicht ausgeschlossen ist, dafür spricht der Umstand, dass es gelingt, ganz ähnliche Verbindungen auch künstlich darzustellen.

Ich unterwarf das oben erwähnte coagulirte, mit Chondroitinschwefelsäure behandelte und dann nur mit Wasser — nicht mit Ammoniak — ausgewaschene Serumalbumin der Verdauung mit Magensaft, und es blieb jetzt ein unverdauter Rückstand zurück, aus welchem ich durch Extrahiren mit Ammoniak und Barytwasser in der bei der Darstellung des verdauten Amyloids angegebenen Weise eine chondroitinschwefelsäurehaltige Substanz gewann, welche in ihren Eigenschaften, namentlich hinsichtlich ihrer Löslichkeit in Ammoniak und Barytwasser im Wesentlichen mit dem Amyloid übereinstimmte. Sie enthielt 2,39 Proc. Schwefel, gab aber mit Jod keine, mit Methylviolett nur eine unvollkommene Amyloidreaction. Es handelt sich hier offenbar um eine salzartige, in freiem Zustande in Wasser unlösliche Verbindung von Chondroitinschwefelsäure mit einer Albumose, mit der das verdaute Amyloid nicht völlig übereinstimmt, so dass also die festere Bindung der beiden Componenten in dem letzteren nicht ausgeschlossen ist.

VII. Ueber das Vorkommen amyloider Substanzen in normalen Organen.

Es ist bereits oben angegeben, dass in der Wandung der Aorta nicht unbeträchtliche Mengen von Chondroitinschwefelsäure enthalten sind. Es lag daher nahe, zu untersuchen, ob nicht auch in diesem Gebilde Amyloid oder eine dem Amyloid analoge Substanz vorkommt. Dieses Gewebe giebt zwar im normalen Zustande keine Amyloidreaction, wir haben aber gesehen, wie die chemische Beschaffenheit dieser Substanz unabhängig von diesen Reactionen ist. Bei der Untersuchung verfuhr ich in der oben angegebenen Weise.

Die normale Aortenwandung vom Pferd wurde von den sie umgebenden Geweben befreit, mit Wasser abgewaschen, in der Fleischhackmaschine zerkleinert, erschöpfend mit Ammoniak extrahirt und mit Magensaft verdaut. Selbst nach intensiver, 5—7 Tage und noch länger dauernder Verdauung und bei öfterem Erneuern des Magensaftes blieb immer ein beträchtlicher Theil unverdaut, der völlig weiss war, eine feinflockige Beschaffenheit hatte und gegen Ammoniak und Barytwasser sich genau wie das verdaute Amyloid verhielt. Der aus der ammoniakalischen Lösung gefällte Niederschlag enthielt stets Phosphor, während der in Barytwasser lösliche Antheil phosphorfrei war.

Methylviolett und bisweilen auch Jod geben an einzelnen Theilchen Amyloidreaction, an anderen nicht. Durch die Behandlung mit Kupfer und Kali wurde Chondroitinschwefelsäure gewonnen.

Bei der Analyse zweier gesondert dargestellter, im Vaccum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrockneter Präparate wurden folgende, auf aschefreie Substanz berechnete Zahlen erhalten.

	I	II	III
C	50,34	50,73	50,48
H	7,15	7,28	7,30
N	13,97	—	13,71
S	2,36	—	2,67
P	Spuren		Spuren

Wir haben es also sowohl hinsichtlich der Eigenschaften als auch nach der Zusammensetzung unzweifelhaft, wenn nicht mit wahrem Amyloid, so doch mit einer dem letzteren ganz analogen Substanz zu thun. Sie ist in der Arterienwandung wie das Amyloid, in einer, in schwächeren Alkalien unlöslichen Form, als festere, nicht salzartige Chondroitinschwefelsäure-Verbindung enthalten und wird wie jenes bei der Verdauung mit Magensaft in Alkalien, selbst in Barytwasser leicht löslich. Wahrscheinlich unterscheidet sie sich nur dadurch von dem pathologischen Amyloid, dass in ihr der Eiweisscomponent anders beschaffen ist, als in jenem.

Der Nachweis einer amyloidartigen Substanz in der Arterienwandung erhält eine besondere Bedeutung durch den Umstand, dass bekanntlich die Amyloidentartung häufig das Gefässsystem, besonders die kleineren Arterien, also die Elemente betrifft, die auch im normalen Zustande Chondroitinschwefelsäure enthalten.

Auch das Knorpelgewebe macht in dieser Beziehung keine Ausnahme, da bekanntlich viele Knorpel, z. B. am Becken, an der Wirbelsäule, am Sternoclaviculargelenk, insbesondere in senilem Zustande, sehr oft mit Jod und Anilinfarbstoffen Amyloidreactionen geben. Die Pathologen bezweifeln zwar, dass man es hier mit einer Amyloidentartung zu thun hat, da, wie Virchow [1]) bemerkt, der die Amyloidreaction gebende Theil des Knorpelgewebes sich im Aussehen durch nichts von den benachbarten Theilen unterscheidet. Aber bei dem Auftreten von Amyloid braucht es sich gar nicht um eine morphologische Veränderung des Knorpelgewebes zu handeln, sondern es geht dabei blos eine oder die andere der in diesem Gewebe in reichlicher Menge enthaltenen salzartigen Chondroitinschwefelsäure-Verbindung in die festere, amyloidartige Verbindung über.

Auch aus anderen normalen Geweben erhielt ich nach der Erschöpfung mit Ammoniak und nach der Verdauung derartige Chondroitinschwefelsäure-Verbindungen, obgleich stets nur in sehr geringer Menge, so aus dem Nackenband vom Rind, aus dem Stroma der Kalbsmilz und auch Spuren aus der Schleimhaut des Schweinsmagens. Da, wie oben angegeben ist, das Parenchym der normalen Unterleibsorgane stets frei von Chondroitinschwefelsäure ist, so kann man annehmen, dass die geringen Mengen amyloidähnlicher Substanz, die ich in den genannten Fällen fand, den Wandungen der kleineren Arterien entstammen.

Bekanntlich sind alle durch pathologische Processe erzeugten chemischen Producte, wie Fett, Kohlehydrate, Mucine, verschiedene Eiweisskörper, Pigmente u. A. bereits immer im normalen Organismus enthalten. Es besteht hinsichtlich des Vorkommens dieser Körper in normalen und pathologischen Fällen nur ein quantitativer, kein qualitativer Unterschied. Nur das Amyloid schien in dieser Hinsicht bisher eine Ausnahme zu bilden als ein dem normalen Organismus ganz fremdartiger Körper. Seine Eigenschaften, besonders seine Farbenreactionen, stellten es als solchen hin.

1) Cit. nach Pachutine loc. cit.



Jetzt aber sehen wir, dass dem Amyloid analoge Körper auch im normalen Organismus vorkommen und anscheinend ziemlich verbreitet sind, und dass das Amyloid nur eine eigenartige Verbindung von Eiweiss und Chondroitinschwefelsäure ist, zweier durchaus normaler Körperbestandtheile. Wir haben es also bei der Amyloidentartung mit dem Auftreten einer mit einem normalen Körperbestandtheil wenigstens dem Wesen nach übereinstimmenden Substanz an einem Orte zu thun, wo sie nicht hingehört. Das Gesetz, dass pathologische Vorgänge und Producte ihre physiologischen Vorbilder haben, findet also auch hier seine Bestätigung. Nur ist in der Arterienwand die amyloidartige Substanz gleichmässig diffus verbreitet, also gleichsam verdünnt und giebt deshalb keine Farbenreactionen, während sich das Amyloid in den entarteten Organen mehr zusammengehäuft findet und infolge dessen mehr oder weniger leicht sichtbar und durch Reagenzien nachweisbar geworden ist.

Strassburg, Juni 1897.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

133. Chemische und pharmakologische Untersuchungen über die Alkaloide der Lycoris radiata Herb.

Von

Dr. K. Morishima aus Japan.

Es giebt in Japan 4 Arten der zur Familie der Amaryllideae gehörenden Gattung Lycoris, nämlich L. radiata Herb., L. sanguinea Maxim., L. squaguinea Maxim. und L. aurea Herb. Die drei letzteren Arten sind aber nicht so verbreitet, wie die erste.

Diese Lycoris radiata Herb. (s. Nerine japonica Miq.), welche in Japan überall auf Wiesen wild wächst, hat eine Zwiebel, welche meist eiförmig, etwa 3 cm dick und 4 cm hoch ist. Die Zwiebelschalen sind schwärzlichbraun und umhüllen ein weisses, aus parallelnervigen Schichten zusammengesetztes Fleisch. Am Grunde hat die Zwiebel einen Kranz von Nebenwurzeln. Die Blüthen bilden im Herbst auf langen blattlosen Schaften schöne rothe Dolden. Im Winter kommen schmale parallelnervige Blätter direct aus der Zwiebel hervor.

Die Pflanze ist in Japan allgemein als ziemlich giftig bekannt. In einem japanischen Buche über Giftpflanzen findet sich die Angabe, dass Kinder, wenn sie von dieser Pflanze geniessen, sprachunfähig werden. Von ärztlichen Seiten wurde sie früher, aber in beschränkten Kreisen, auch als Arzneimittel angewendet, namentlich als Brechmittel. Ich kenne einen Arzt, der an Menschen die Brechwirkung des Zwiebeldecoctes sicher nachweisen konnte.

Auch bei anderen Völkern sollen die Pflanzen, welche der gleichen Familie angehören, als Brech- oder Abführmittel oder als Diuretica verwendet werden. Rosenthal zählt eine grosse Anzahl von Pflanzen auf, welche eine solche Wirkung haben. Er giebt an, dass die Pflanzen

der Familie der Amaryllideae reich an bitteren, scharf emetisch wirkenden Gummiharzen sind.

Durch vorläufige Versuche konnte ich feststellen, dass der wirksame Bestandtheil der Zwiebel der Lycoris radiata sich sowohl durch heisses Wasser als auch durch Alkohol ausziehen lässt, und dass er aus dem Alkoholextract nicht bei saurer, sondern erst bei alkalischer Reaction in Aether übergeht. Bei der weiteren Untersuchung liessen sich aus dem Extract zwei sic chemisch und physiologisch ganz verschieden verhaltende Alkaloide isoliren. Das eine, welches in grösserer Quantität in der Zwiebel enthalten und Träger der Wirkung ist, kann als Lycorin bezeichet werden, während ich für das andere, welches neben dem ersten in geringerer Menge vorhanden ist, die von dem japanischen Namen der Pflanze abgeleitete Bezeichnung Sekisanin vorschlage.

1. Darstellung der Alkaloide.

Unter den verschiedenen Verfahren, welche ich zur Gewinnung meiner Alkaloide eingeschlagen habe, erwies sich das folgende als das beste. Die frisch gesammelte Zwiebel wurde von ihren schwarzen Schalen befreit, zerschnitten, an der Luft getrocknet, feiner zerkleinert, mit genügender Menge von 80 procentigem Alkohol übergossen und wochenlang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Extraction wurde einige Male mit neuen Mengen von Alkohol wiederholt. Die Alkoholauszüge wurden vereinigt, filtrirt und der Alkohol abdestillirt. Es hinterblieb ein bräunliches, bitter schmeckendes, sauer reagirendes, von dunkelgrünlicher Fettsicht überzogenes, syrupartiges Extract.

Um aus diesem Extract die darin in grosser Quantität enthaltenen Kohlehydrate zu entfernen, wurde es in reichlicher Menge mit Kalkmilch versetzt, gut durchgerührt und nach einigem Stehen in kleineren Portionen in Glaskolben mit Alkohol gut durchgeschüttelt. Die Kalkverbindung der Kohlehydrate scheidet sich als dunkelbraune, klebrige, an der Wand des Kolbens haftende Masse aus. Nach genügendem Auswaschen mit Alkohol wurde die Flüssigkeit in eine Schale filtrirt, mit Essigsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbade unter Wasserzusatz bis zur Verjagung des Alkohols eingedampft. Das so gereinigte und auf eine kleine Menge reducirte Extract diente nach dem Abfiltriren der ausgeschiedenen Fette zur Gewinnung der Alkaloide.

Dia Isolirung der Alkaloide erfolgte in folgender Weise. Das zuletzt erhaltene flüssige Extract wurde mit Kalkmilch alkalisch gemacht und mit Essigäther ausgeschüttelt, welcher die Alkaloide

leichter löst als der gewöhnliche Aether. Nach 4—5maligem Ausschütteln war fast die ganze Menge der Alkaloide vom Essigäther aufgenommen, wovon man sich überzeugen konnte, wenn man die wässerige Flüssigkeit nach dem Entkalken und Ansäuern mit Kaliumquecksilberjodlösung versetzte, das keine Fällung mehr gab. Hierauf wurde der alkaloidhaltige Essigäther mit schwefelsäurehaltigem Wasser geschüttelt und dieses nach der Verjagung des gelösten Essigäthers mit Natriumcarbonat versetzt, wodurch das Lycorin gefällt wird.

Das rohe Alkaloid scheidet sich beim Umrühren der Flüssigkeit mit einem Glasstabe als mehr oder weniger gefärbter krystallinischer Niederschlag aus. Er wurde durch Filtration von der Mutterlauge getrennt, welche zur Darstellung des Sekisanins aufbewahrt wurde.

Die Reinigung des Lycorins geschah wie folgt. Der gut mit Wasser ausgewaschene Niederschlag wurde in saurem Wasser gelöst, die Lösung nöthigenfalls mit Thierkohle entfärbt und das Alkaloid aus ihr wieder durch Alkali gefällt. Dieses Verfahren muss so oft wiederholt werden, bis die Lösung fast farblos ist. Zuletzt krystallisirt man das Alkaloid aus heissem wasserhaltigen Alkohol mehrmals um, wodurch man es völlig farblos erhält.

Das Lycorin bildet im freien Zustande ganz farblose, ziemlich grosse, polyedrische Krystalle. Es enthält kein Krystallwasser, da es in Vacuum über Schwefelsäure bei 100° getrocknet keinen Gewichtsverlust erleidet. Beim Erhitzen im Capillarrohr färbt es sich von 235° ab allmählich gelb, bis es sich etwa bei 250° zur tiefbraunen Harzmasse zersetzt. Am Licht nimmt es ganz allmählich eine leichte Gelbfärbung an seiner Oberfläche an. Es löst sich kaum in Wasser, nur schwer in Aether, Alkohol und Chloroform. In allen Säuren ist es ganz leicht löslich und bildet mit ihnen meist nicht krystallinische Salze. Durch Alkalien wird es aus seinen Salzlösungen in krystallinischem Zustande fast quantitativ wieder ausgeschieden. Die Lösungen des Lycorins in Säuren geben mit allen bekannten Alkaloidreagenzien meist schwer in Wasser lösliche Niederschläge. Mit Goldchlorid bildet es eine leicht zersetzliche Verbindung; mit Platinchlorid krystallinisches, in Wasser und in Alkohol ziemlich lösliches Doppelsalz, welches bei 210° schmilzt und nach dem Glühen 19,88 Proc. Platinschwamm zurücklässt. Pikrinsäure erzeugt in concentrirter Lösung feine, gelbe Krystalle, ebenso eine Lösung von Kaliumchromat. Auf Zusatz von Kaliumpermanganatlösung zu einer neutralen Lycorinlösung entsteht ein brauner Niederschlag, nach dessen Auflösung durch einen Ueberschuss von Salzsäure

die Flüssigkeit eine schönblaue Fluorescenz zeigt. Auch Bromwasser ruft in verdünnter Lösung blaue Fluorescenz hervor.

In Substanz giebt das Lycorin folgende Reactionen: Concentrirte Schwefelsäure löst es farblos und färbt es dann bald ockerroth. Eine Auflösung von molybdänsaurem Natrium in concentrirter Schwefelsäure färbt es erst schmutziggrün, dann blau. Die Auflösung von Kaliumpermanganat in concentrirter Schwefelsäure färbt es gelb, violett, dann gelb. Concentrirte Salpetersäure löst es bräunlich gelb, während ein Gemisch von concentrirter Schwefelsäure mit Salpetersäure es gelb färbt.

Das salzsaure Lycorin stellt man durch Neutralisation der freien Base mit Salzsäure und Eindampfen der Lösung bei gelinder Wärme dar. Es ist das einzige Salz, welches ich krystallisirt erhalten konnte. Aus heissem Wasser krystallisirt es in Form farbloser, glänzender Nadeln. Es schmeckt stark bitter, löst sich ziemlich leicht in Wasser und Alkohol. Der Schmelzpunkt liegt bei 208°. Die lufttrockenen, gut pulverisirten Krystalle verlieren ihr Krystallwasser, wenn sie bei 100° in Vacuum über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz erwärmt werden. Die Wasserbestimmung gab die folgenden Zahlen:

	I	II	III	IV
Ueber Schwefelsäure getrocknet: . .	1,1509	2,2019	1,1008	2,2548
Nach Erwärmen zur Gewichtsconstanz:	1,0902	2,0847	1,0430	2,1350
Gewichtsverlust:	0,0607	0,1172	0,0578	0,1198
= in Procenten: . .	5,27	5,32	5,25	5,31
= im Mittel: . .		5,29 Proc. H_2O.		

Bei der Elementaranalyse des krystallwasserfreien salzsauren Lycorins wurden folgende Resultate erhalten:

1. 0,2651 Substanz geben
 0,5779 CO_2 = 0,1576 C = 59,45 Proc. C u. 0,1243 H_2O = 0,0138 H = 5,21 Proc. H.
2. 0,1821 Substanz geben
 0,3967 CO_2 = 0,1082 C = 59,41 = = u. 0,0933 = = 0,0104 = = 5,68 = =
3. 0,2503 Substanz geben
 0,5469 CO_2 = 0,1491 C = 59,57 = = u. 0,1253 = = 0,0139 = = 5,55 = =
 Im Mittel: 59,48 Proc. C. Im Mittel: 5,48 Proc. H.
4. 0,2427 Substanz geben nach Duma 0,0111 N = 4,57 Proc. N.
5. 0,2224 = = = = 0,0103 = = 4,63 = =
 Im Mittel: 4,60 Proc. N.
6. 0,3361 Substanz geben nach der Gewichtsmethode 0,0364 Cl = 10,83 Proc. Cl.
7. 0,2709 = = = = = 0,0298 = = 11,00 = =
8. 0,1064 = = = = Titrirmethode 0,0117 = = 10,99 = =
 Im Mittel: 10,94 Proc. Cl.

Aus diesen Zahlen berechnet sich für das salzsaure Lycorin die

Formel $C_{16}H_{16}NO_4HCl$ oder wegen des Gesetzes der paaren Atomzahlen verdoppelt

$C_{32}H_{32}N_2O_8 2HCl$

	ber.	gef.
C	59,53	59,48
H	5,27	5,48
N	4,34	4,60
Cl	11,01	10,94

Bei der Analyse des freien Lycorins wurden folgende Zahlen erhalten:

1. 0,2170 Substanz geben
0,5318 CO_2 = 0,1450 C = 66,82 Proc. C u. 0,1113 H_2O = 0,0124 H = 5,71 Proc. H.
2. 0,2126 Substanz geben
0,5199 CO_2 = 0,1418 C = 66,70 „ „ u. 0,1157 „ = 0,0128 „ = 6,02 „ „
Im Mittel: 66,76 Proc. C Im Mittel: 5,86 Proc. H.
3. 0,2281 Substanz geben nach Dumas 0,0121 N = 5,30 Proc. N.

Die aus diesen Zahlen sich ergebende Formel des freien Lycorins stimmt mit der des salzsauren, nämlich:

$C_{32}H_{32}N_2O_8$

	ber.	gef.
C	67,13	66,76
H	5,59	5,86
N	4,90	5,30

Die Platinbestimmung, welche schon angegeben wurde, bestätigt auch die obige Formel.

$C_{32}H_{32}N_2O_8 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$

	ber.	gef.
Pt	19,80	19,88

Das salzsaure Lycorin enthält 2 Molecüle H_2O

	ber.	gef.
H_2O	5,28	5,29

Das freie Lycorin hat demnach die Zusammensetzung:

$C_{32}H_{32}N_2O_8$,

und sein Chlorhydrat die Formel:

$C_{32}H_{32}N_2O_8 2HCl + 2H_2O$.

Die halbirte Formel müsste H_{15} oder H_{17} enthalten und dies stimmt mit den gefundenen Werthen nicht recht überein.

D a r s t e l l u n g d e s S e k i s a n i n s: Das Filtrat, welches nach der Ausfällung des rohen Lycorins mit Natriumcarbonat zurückbleibt, wurde direct mit Aether ausgeschüttelt und der letztere nach dem Waschen mit Wasser abdestillirt. In der Retorte blieb eine leicht gelblich gefärbte, bitter schmeckende, ölige Masse zurück, welche in

heissem Alkohol leicht löslich ist und beim Stehen aus der Lösung auskrystallisirte. Die langsam ausgeschiedenen Krystalle wurden von der Mutterlauge getrennt, mit Alkohol gewaschen und wiederholt aus wässrigem Alkohol umkrystallisirt. Die Mutterlauge, aus der nichts mehr auskrystallisirte, und welche nach dem Abdunsten des Alkohols nur einen sehr geringen Rückstand hinterliess, gab noch Alkaloidreaction. Der Verdunstungsrückstand wurde in Salzsäure aufgelöst und in das Platindoppelsalz übergeführt. Dieses erwies sich seinem Platingehalt und seinem Schmelzpunkt nach als identisch mit der Platinverbindung des krystallisirten Sekisanins (s. u.).

Eigenschaften des Sekisanins: Es krystallisirt aus wässerigem Alkohol in farblosen, langen, vierseitigen Säulen, ist ohne Geruch und Geschmack, enthält kein Krystallwasser und schmilzt bei etwa 200° C. Selbst in kochendem Wasser ist es kaum löslich, wenig im Aether, Chloroform und Benzol, ziemlich leicht in Alkohol. In allen Säuren ist es sehr leicht löslich und wird aus diesen Lösungen durch kohlensaure Alkalien nur theilweise, und zwar flockig gefällt. Durch Alkalilaugen wird es ebenfalls gefällt, aber im Ueberschuss wieder aufgelöst. Ein krystallisirbares Salz konnte nicht erhalten werden.

Die Lösungen des Sekisanins in Säure werden durch die allgemeinen Alkaloidreagentien gefällt. Mit Platinchlorid bildet es ein Doppelsalz, welches in Wasser und in Alkohol ziemlich löslich ist. Das Platindoppelsalz vom krystallisirten Sekisanin gab nach dem Glühen 18,00 Proc. Pt, während das von der amorphen Modification 18,16 Proc. Pt enthielt. Beide Salze schmelzen bei 194° C. Die Fluorescenzerscheinungen, welche beim Lycorin durch Bromwasser und durch Kaliumpermanganat verursacht wurden, konnten beim Sekisanin nicht beobachtet werden.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Sekisanin mit schön gelber Farbe. In concentrirter Schwefelsäure aufgelöstes molybdänsaures Natrium (Fröhde'sches Reagens) färbt es hellgelb. Concentrirte Schwefelsäure und Kaliumpermanganat färbt es erst röthlich, dann violett und nachher gelb. Concentrirte Salpetersäure allein oder mit Schwefelsäure färbt es gelb.

Die Elementaranalyse der Sekisaninkrystalle ergab folgende Resultate:

1. 0,2678 Substanz geben
0,6525 CO_2 = 0,1779 C = 66,43 Proc C. u. 0,1467 H_2O = 0,0163 H = 6,08 Proc. H.

2. 0,1569 Substanz geben
0,3813 CO_2 = 0,1040 C = 66,28 „ „ u. 0,0805 „ = 0,0089 „ = 5,70 „ „

Im Mittel: 66,36 Proc. C. Im Mittel: 5,89 Proc. H.

3. 0,2703 Substanz geben nach Duma 0,0119 N = 4,40 Proc. N.
4. 0,2758 „ „ „ „ 0,0133 „ = 4,82 „ „

Im Mittel: 4,61 Proc. N.

Aus diesen Zahlen ergeben sich folgende zwei Formeln:

$C_{34}H_{34}N_2O_9$

	ber.	gef.
C	66,45	66,36
H	5,54	5,89
N	4,56	4,61

$C_{34}H_{36}N_2O_9$

	ber.	gef.
C	66,23	66,36
H	5,84	5,89
N	4,55	4,61

Die 2. Formel, welche 2 Atome H mehr enthält, könnte die Dimethylhydroxylverbindung des Lycorins sein:

$$C_{34}H_{36}N_2O_9 = C_{32}H_{30}(CH_3)_2OHN_2O_8$$

und ist wahrscheinlich die richtige.

2. Pharmakologische Wirkungen des Lycorins.

Das Sekisanin erwies sich in allen meinen Versuchen an Fröschen, Hunden und Katzen als völlig unwirksam, so dass wir es also in pharmakologischer Hinsicht nur mit dem Lycorin zu thun haben. In allen Versuchen wurden Lösungen des chemisch reinen salzsauren Lycorins in Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung angewendet. Die Lösungen wurden, weil sie bei längerem Stehen häufig Schimmelbildungen enthielten, was aber mit keiner merkbaren Abschwächung ihrer Wirksamkeit verbunden war, jedesmal frisch bereitet.

Versuche an Fröschen.

Kleinere Gaben von Lycorin rufen bei Fröschen nur schwache allgemeine Wirkungen hervor. Erst in ziemlich grossen Dosen (0,03 bis 0,05 g) werden deutliche Erscheinungen beobachtet, welche in Abschwächung der willkürlichen Bewegung, Schlaffheit der Musculatur, Ertragen der Rückenlage, also in leichter Lähmung des Nervensystemes bestehen. Das Thier reagirt lebhaft auf Reize jeder Art. Die vollständige Erholung tritt nach einigen Stunden ein.

Wenn man das Gift in die Abdominalvene einspritzt, so treten die gleichen Erscheinungen in höherem Grade ein. Das Thier wird



nach Gaben von 0,03 bis 0,05 g ziemlich vollständig paralysirt, ohne dass sich dabei eine directe Muskellähmung nachweisen lässt.

Beim Frosch wurden Brechbewegungen nie beobachtet.

Um das Verhalten des Lycorins gegen die Reflexerregbarkeit zu untersuchen, wurde das Gehirn einer kräftigen Rana esculenta einen Tag vorher vom Rückenmark getrennt und zerstört. Die Wunde wurde tamponirt und das Thier zur Erholung sich selbst überlassen. Als Reizmittel wurde 300fach verdünnte Schwefelsäure angewendet und der Versuch nach der Türck'schen Methode angestellt. Die Resultate waren folgende:

Versuch I.

Zeit.	Zeitdauer von der Reizung bis zur Reaction.
10 h. 51 m.	1 1/2 Secunden
10 h. 55 m.	1 1/2 "
10 h. 59 m.	2 "
11 h. 02 m.	2 1/2 "
11 h. 06 m.	2 1/2 "
11 h. 10 m.	2 "
11 h. 13 m.	0,02 Lycorinhydrochlorat im Lymphsack.
11 h. 16 m.	1 1/2 Secunden
11 h. 20 m.	2 1/2 "
11 h. 26 m.	2 "
11 h. 33 m.	2 "
11 h. 41 m.	1 1/2 "
11 h. 52 m.	2 1/2 "
12 h. 03 m.	1 1/2 "
12 h. 15 m.	2 1/2 "
12 h. 36 m.	1 1/2 "
12 h. 37 m.	0,02 Lycorinhydrochlorat im Lymphsack.
12 h. 45 m.	2 1/2 Secunden
12 h. 53 m.	1 1/2 "
1 h. 18 m.	2 "
2 h. 37 m.	4 "
2 h. 40 m.	2 "
2 h. 48 m.	2 "
3 h. 08 m.	0,005 Lycorinhydrochlorat in V. abdominal. Bauchwunde nur mangelhaft zugenäht.
3 h. 11 m.	2 Secunden
3 h. 17 m.	2 1/2 "
3 h. 21 m.	3 1/2 "
	Ventrikel steht still.
3 h. 26 m.	2 1/2 Secunden.
3 h. 34 m.	4 1/2 "
3 h. 43 m.	5 "
3 h. 49 m.	5 "

4 h. —	$5^1/_2$ Sekunden
4 h. 04 m.	5 „
4 h. 16 m.	$5^1/_2$ „
Bauchwunde vollständig zugenäht.	
5 h. 19 m.	3 Secunden
5 h. 24 m.	2 „
5 h. 28 m.	2 „
5 h. 35 m.	2 „

Der Versuch abgebrochen, Herz blossgelegt und im diastolischen Stillstand gefunden.

Es ergiebt sich aus diesem Versuche, dass die subcutane Injection von Lycorin gar keinen Einfluss auf die Reflexerregbarkeit hat. Bei der intravenösen Injection wurde eine Verlangsamung bemerkt. Man muss aber berücksichtigen, dass in dieser Zeit die Bauchwunde nicht vollständig zugenäht war und dadurch die Bauchorgane stark gereizt wurden, was natürlich auf die Reflexbewegung von Einfluss sein muss. Nach dem Zunähen der Wunde wurde trotz bestehender Giftwirkung, wie es der Stillstand des Herzens beweist, solche Verlangsamung nicht mehr beobachtet.

Vergiftet man einen Frosch nach Blosslegung des Herzens subcutan mit Lycorin, so beobachtet man gewöhnlich eine mässige Abnahme der Pulsfrequenz und dabei eine grosse Veränderung des Modus der Herzcontraction. Die Kammercontraction wird allmählich schwächer, so dass die richtige Systole nicht mehr zu Stande kommt. Der Vorhof schlägt ziemlich normal. Als Beispiel lasse ich ein Versuchsprotokoll folgen.

Versuch II.

Zeit.	Schlagzahl der Herzkammer in Minuten.
3 h. 11 m.	34
3 h. 12 m.	33
3 h. 15 m.	32
3 h. 20 m.	34
3 h. 25 m.	35
3 h. 33 m.	0,03 g Lycorinhydrochlorat in den Lymphsack.
3 h. 35 m.	35
3 h. 37 m.	34
3 h. 40 m.	34
3 h. 43 m.	32
	Kammersystole schwach.
3 h. 45 m.	33
3 h. 48 m.	32
3 h. 50 m.	32
3 h. 55 m.	33
3 h. 59 m.	32
	Kammersystole sehr schwach.

Zeit.	Schlagzahl der Herzkammer in Minuten.
4 h. 06 m.	32
4 h. 14 m.	32
4 h. 32 m.	31
4 h. 35 m.	30
4 h. 40 m.	30
4 h. 56 m.	29
6 h. 20 m.	34
	Systole kräftig.
50 m.	34

Im einzelnen Falle sinkt aber die Ventrikelcontraction plötzlich auf die Hälfte, wie der nachstehende Versuch zeigt.

Versuch III.

Zeit.	Kammercontraction in Minuten.
12 h. 44 m.	46
12 h. 45 m.	46
	0,03 g Lycorinhydrochlorat in den Lymphsack.
12 h. 47 m.	46
12 h. 50 m.	48
12 h. 57 m.	46
1 h. —	44
	Systole schwach.
1 h. 03 m.	41
1 h. 07 m.	40
1 h. 12 m.	42
	Keine vollständige Systole.
1 h. 15 m.	21
1 h.	Systole vollständig; Vorhof schlägt zweimal des Ventrikels.
1 h. 16 m.	22
1 h. 19 m.	21
1 h. 21 m.	24
1 h. 26 m.	21
1 h. 30 m.	21
2 h. 35 m.	36
	Vorhof schlägt wie Kammer.
3 h. 20 m.	38
3 h. 42 m.	36
4 h. 12 m.	35
6 h. 20 m.	34

Merkwürdig ist es, dass in diesem Versuche nach der Verminderung der Zahl der Pulse auf die Hälfte die zuerst eingetretene Abschwächung der Kammersystole ziemlich kräftig geworden ist.

Was die Ursache der Pulsverlangsamung und der unvollständigen Contractionen betrifft, so giebt darüber der folgende Versuch Aufschluss.

Versuch IV.

5 h. 32 m.	Pulszahl in der Minute 38
5 h. 36 m.	= = = = 40
5 h. 38 m.	= = = = 42
5 h. 40 m.	= = = = 40
5 h. 43 m.	0,005 g Lycorinhydrochlorat in die V. abdominalis.
5 h. 44 m.	Kammer steht in Diastole still. Vorhof schlägt in der Minute 38.
5 h. 48 m.	Vorhof schlägt in der Minute 36.
5 h. 50 m.	Vorhof schlägt in der Minute 36. Ganz schwache, fast unsichtbare Kammercontraction.
5 h. 56 m.	0,005 g Lycorinhydrochlorat in die V. abdominalis.
5 h. 57 m.	Nur Andeutungen von Kammercontraction. Vorhof schlägt in der Minute 26.
5 h. 58 m.	Vorhof schlägt in der Minute 24.
6 h. 1 m.	Kammer steht in der vollständigen Diastole. Vorhof schlägt noch schwach und langsam.
6 h. 5 m.	Atropin hat keine Wirkung.
6 h. 8 m.	Mechanischer Reiz hat keine Wirkung.
6 h. 10 m.	Starker elektrischer Reiz wirkt nicht.
6 h. 12 m.	Vorhof schlägt 24 in der Minute.
6 h. 50 m.	Vorhof schlägt 32 in der Minute. Kammerbewegung kaum sichtbar; das Thier athmet noch gut.
10 h. — m.	des nächsten Tages schlägt das Herz ganz normal, 29 in der Minute.

Wie dieser Versuch zeigt, wird die Kammercontraction gleich nach der intravenösen Injection des Giftes auf ein Minimum abgeschwächt, so dass man die Contraction nur mit Mühe wahrnehmen kann. Endlich verschwindet auch diese minimale Bewegung und die Kammer steht in vollständiger Diastole still, welche weder durch Atropin, noch durch Reize unterbrochen werden kann. Es ist also ein vollkommenes Bild der Herzmuskellähmung, von der zuerst der Ventrikel betroffen wird.

Dass der Herzstillstand nicht auf Reizung des Hemmungsapparates beruht, ist durch den zuletzt angeführten Versuch klar gestellt. Ob das Lycorin den Hemmungsapparat lähmt oder nicht, lässt sich durch den folgenden Versuch wohl entscheiden.

Versuch V.

Frosch gefenstert, Vagus linksseitig blossgelegt.

	Herzschlag pro Minute:	Vagus erregbar bei Rollenabstand:
2 h. 40 m.	44	17 cm
2 h. 43 m.	44	18 =
2 h. 45 m.	44	[20 = unerregbar.]
2 h. 47 m.	44	18 =
2 h. 50 m.	0,032 g Lycorinhydrochlorat in den Lymphsack.	

	Herzschlag pro Minute:	Vagus erregbar bei Rollenabstand:
2 h. 54 m.	42	18 cm
3 h. — m.	40	18 =
	Systole schwach.	
3 h. 5 m.	37	18 =
3 h. 20 m.	36	[18 = unerregbar].
3 h. 30 m.	35	16 =
3 h. 35 m.	36	17 =
3 h. 40 m.	34	15 =
3 h. 50 m.	34	15 =
	Systole sehr schwach.	
4 h. — m.	30	
	Vagus wurde abgerissen.	
5 h. 7 m.	24	
5 h. 15 m.	25	
	Muscarin macht diastolischen Stillstand.	

Das Lycorin hat also keine lähmende Wirkung auf den Vagus.

Die Versuche am William'schen Apparat ergaben die gleichen Resultate. Als Nährflüssigkeit wurde die von Albanese angegebene Kochsalzgummilösung angewendet. Die Vergiftung geschah mittelst Durchströmung der Kochsalzgummilösung, welcher die erforderliche Menge salzsaures Lycorin zugesetzt war. In den folgenden Versuchen ist das Pulsvolum in Scalentheilen des Röhrchens angegeben, welches mit der das Herz umspülenden Flüssigkeit in Verbindung stand.

Versuch VI.

	Pulszahl per Minute.	Pulsvolumen	Bemerkungen
10 h. 52 m.	22	4 cm	Venendruck war immer 20 cm.
11 h. 7 m.	22	4 =	
11 h. 14 m.	22	4 =	
11 h. 15 m.	Durchströmung von 0,2 Proc. Lycorinlösung.		
11 h. 16 m.	22	4—1 cm	
11 h. 17 m.	23	0,5 cm	Herz blutet; Kammer steht in Diastole; die Zahlen hängen nur von der Vorhofbewegung ab.
11 h. 18 m.	24	0,4 =	
11 h. 19 m.	24	0,3 =	
11 h. 23 m.	22	0,1 =	
11 h. 29 m.	23	0,2 =	
	Versuch abgebrochen.		

Versuch VII.

	Pulszahl per Minute	Pulsvolumen	Bemerkungen
11 h. — m.	38	2,5 cm	Venendruck 20 cm
11 h. 4 m.	38	2,5 =	
11 h. 9 m.	38	2,5 =	
	Durchleitung von 0,03 Proc. Lycorinlösung.		

	Pulszahl per Minute	Pulsvolumen	Bemerkungen
11 h. 10 m.	36	3,0 cm	
11 h. 11 m.	36	2,5—2,0 cm	
11 h. 12 m.	36	1,5 cm	Herz blutet. Keine
11 h. 13 m.	36	1,2 »	Kammersystole.
11 h. 14 m.	35	1,0 »	
11 h. 15 m.	Durchleitung von frischer Kochsalzgummilösung.		
11 h. 16 m.	34	1,0 cm	
11 h. 18 m.	34	1,5 »	
11 h. 20 m.	33	2,0 »	
11 h. 22 m.	32	3,0 »	Herz blutet nicht mehr.
11 h. 24 m.	33	3,2 »	
11 h. 26 m.	34	3,0 »	
11 h. 28 m.	34	3,2 »	
11 h. 31 m.	34	3,0 »	
11 h. 34 m.	34	3,0 »	
	Durchleitung von 0,015 Proc. Lycorinlösung.		
11 h. 36 m.	34	3,0 cm	Herz dilatirt.
11 h. 38 m.	34	2,5 »	
11 h. 40 m.	34	2,2 »	Herz blutet.
11 h. 48 m.	34	2,2 »	
11 h. 53 m.	34	2,2 »	
11 h. 59 m.	33	2,5 »	
12 h. 3 m.	34	2,3 »	
12 h. 15 m.	34	2,3 »	
12 h. 20 m.	33	2,2 »	
12 h. 27 m.	32	2,2 »	
12 h. 34 m.	32	2,2 »	

Die Erscheinungen, deren Stärke von der Concentration der Lycorinlösung abhängig ist, bestehen also in Folgendem: Dilatation oder diastolischer Stillstand des Ventrikels, Verkleinerung der Pulsvolumen und nicht immer Verminderung der Pulszahl.

Versuche an Säugethieren.

Unter den Säugethieren sind Kaninchen, welche überhaupt nicht erbrechen können, gegen die Lycorinwirkung sehr unempfindlich. Eine Gabe von 0,04 g Lycorin intravenös injicirt, brachte nur verstärkte Peristaltik, eine solche von 0,1 g Durchfall hervor. Nach 0,2 g subcutaner Injection erfolgte der Tod binnen 10—20 Stunden. In diesen Fällen traten mehrmalige Durchfälle ein, dann allgemeine Schwäche der Bewegungen ohne besondere anderweitige Symptome.

Bei Hunden tritt die Wirkung des Lycorins weit deutlicher hervor, wie die nachstehende Uebersicht zeigt.

Uebersicht.

	Körpergewicht der Thiere	Angewendete Dose	Art der Application	Zeit des ersten Eintritt der Emesis nach Applic.	Häufigkeit der Emesis	Andere Erscheinungen und Ausgang
1.	1400	0,0018	subcutan	—	—	
2.	1400	0,0028	=	—	—	Speichelfluss.
3.	5300	0,0035	=	—	—	
4.	4000	0,005	=	20 Min.	4 mal	Erholung.
5.	3070	0,0092	=	20 =	3 =	=
6.	5250	0,01	=	35 =	4 =	=
7.	3860	0,01	=	15 =	3 =	=
8.	1400	0,01	=	15 =	4 =	Durchfall, Erholung.
9.	7200	0,015	=	10 =	5 =	Erholung.
10.	1520	0,1	=	7 =	über 30 =	Drchf., Schwäche, Coma, Tod.
11.	2670	0,1335	=	13 =	7 =	Durchfall, Schwäche, Tod.
12.	6250	0,0125	intravenös	15 =	4 =	Erholung.
13.	3860	0,01	per os	18 =	1 =	=
14.	1400	0,1	=	6 =	17 =	Durchfall, Erholung.

Bei ganz kleinen Dosen (Nr. 1—3) wurde nichts beobachtet, ausser einmal vermehrter Speichelsecretion (Nr. 2). Bei kleinen wirksamen Dosen (Nr. 4—7 und 9) erfolgte nur Erbrechen, welches 10—35 Minuten nach der subcutanen Application eintrat und sich drei- bis viermal wiederholte. Dabei verstärkte sich auch die Speichelsecretion; das Thier leckte häufig die Schnauze und machte immer Kaubewegungen. In den meisten Fällen waren die Thiere munter, nur in einem Falle (Nr. 7) sah es hinfällig aus und zeigte Neigung zum Schlaf. Nach einigen Stunden trat in allen Fällen vollständige Erholung ein.

Mit zunehmender Dose gesellen sich zu dem Erbrechen Darmerscheinungen, welche in Diarrhöe bestehen (Nr. 8, 10 und 11), und das Befinden der Thiere wird stark beeinträchtigt. Das Erbrechen ist sehr heftig und anhaltend. Zuletzt wird nur spärlicher zäher Schleim durch angestrengte Brechbewegungen herausbefördert. Die Stuhlentleerungen sind mit schweren Tenesmen verbunden; der Koth wird wässerig und später schleimig.

Der Tod erfolgte immer erst nach mehreren Stunden. Die Thiere verlieren allmählich ihre Munterkeit, werden schlafsüchtig, haben einen schwankenden Gang und können in den späteren Stadien fast nicht mehr gehen, wobei aber keine localisirte motorische Lähmung sich nachweisen lässt. Die Athmung wird im letzten Stadium flach und weniger frequent. Das Herz schlägt regelmässig. Die Pupillen verhalten sich normal. Durch zunehmenden Collaps tritt der Tod unter leichten Convulsionen ein.

Die Vergiftung nach venöser Injection lässt keine Verschiedenheit bemerken.

Bei der Application in den Magen wirkt das Gift mit gleicher Schnelligkeit und auf gleiche Weise. Der Unterschied besteht nur darin, dass das Thier bei kleinen Dosen nach einmaligem Erbrechen sich bald erholt, und dass selbst bei sonst tödtlicher Dose der Tod ausbleibt. Der Grund ist darin zu suchen, dass dabei das Gift theilweise durch Erbrechen entleert wird.

Katzen verhalten sich wie Hunde. Nur tritt bei ihnen das Erbrechen mit geringerer Intensität auf. Bei tödtlichen Dosen collabirt das Thier nach ein- oder zweimaligem Erbrechen und nach dem Auftreten von Durchfällen ganz allmählich, bis nach mehreren Stunden der Tod erfolgt.

Als Sectionsbefund der an Lycorinvergiftung gestorbenen Thiere wurden Veränderungen des Verdauungskanales regelmässig beobachtet. Sie fehlten auch bei Kaninchen nicht und bestanden bei diesen Thieren in Hyperämie besonders der duodenalen Darmschleimhaut. Die übrigen Organe zeigten nichts Abnormes.

Bei Hunden und Katzen habe ich tiefer greifende Veränderungen gesehen. Der Magen ist leer und mit Schleim bedeckt, welcher bei Hunden oft grünlich gefärbt erscheint. Die Magenschleimhaut ist hyperämisch in verschiedenen Graden, besonders stark ausgesprochen am Pylorustheil. Einmal war dieselbe bei einer Katze mit ausgedehnten submucösen Ekchymosen bedeckt. Duodenum, oberer Theil des Jejunums und unterer Theil des Ileums deutlich hyperämisch, aber nicht immer mit Ekchymosen bedeckt; auf den Falten des Dickdarmes Hyperämien und Blutaustretungen. Am Herzen fanden sich subendocardiale Blutungen, zuweilen in hohem Grade. Die Lungen waren mit einer Ausnahme hyperämisch und mit Petechien bedeckt. An einer Katze wurden einmal starke blutig-ödematöse Infiltrationen der Lungen beobachtet.

Ich will als Beispiel einige Protokolle angeben.

Versuch VIII.

Hund von 3890 g Körpergewicht.

9 h. 3 m.	0,01 g salzsaures Lycorin subcutan.
9 h. 10 m.	Speichelsecretion gesteigert, wiederholtes Lecken und Kauen.
9 h. 18 m.	Erbrechen von gefressener Masse.
9 h. 21 m.	= = = =
9 h. 26 m.	= = = =
10 h. 30 m.	Das Thier neigt zum Schlaf und nicht munter.
12 h. — m.	frisst gut; vollständige Erholung.



Versuch IX.

Hund von 1520 g Körpergewicht.

8 h. 35 m. 0,1 g salzsaures Lycorin subcutan.
8 h. 40 m. Defecation normaler Natur.
8 h. 44 m. Salivation.
8 h. 45 m. Erbrechen und darauffolgende starke Brechbewegung.
8 h. 48 m. Erbricht zähe, schleimige, schaumige Masse.
8 h. 50 m. Weiche Darmentleerung.
8 h. 51 m. Erbrechen und einige Tropfen gallertige klare Darmentleerung.
8 h. 53 m. Erbrechen.
8 h. 56 m. Schaumiges Erbrechen.
8 h. 58 m. Erbrechen.
9 h. 5 m. Erbrechen.
9 h. 15 m. Wässerige Darmentleerungen.
9 h. 16 m., 25 m., 47 m. Erbrechen.
9 h. 57 m. Graue schaumig-gallertige Darmentleerungen.
10 h. — m. Erbrechen.
10 h. 15 m. Harnentleerung.
10 h. 18 m. Schleimige Darmentleerung.
10 h. 22 m. und 24 m. Erbrechen.
10 h. 28 m. Sehr angestrengte Darmentleerung. Das Thier neigt zum Schlaf.
10 h. 38 m. Erbrechen.
10 h. 40 m. Darmentleerung.
10 h. 45 m. Erbrechen. Der Gang schwankend.
10 h. 47 m. und 53 m. Erbrechen.
11 h. 02 m. Darmentleerung.
11 h. 03 m.—40 m. Mehrmaliges Erbrechen.
11 h. 44 m. Darmentleerung.
11 h. 53 m. Gallig gefärbtes, schaumiges Erbrechen. Das Thier vermag nicht viel zu gehen.
12 h. 09 m. Darmentleerung.
12 h. 20 m.—22 m. Mehrmaliges Erbrechen.
12 h. 25 m. Darmentleerung.
12 h. 30 m. Thier hinfällig.
12 h. 40 m.—43 m. Dreimal galliges Erbrechen.
12 h. 45 m. Harnentleerung.
12 h. 59 m. Darmentleerung.
1 h. 10 m.—40 m. Mehrmaliges Erbrechen.
1 h. 55 m. Das Thier reagirt auf sensiblen Reiz und steht eine kurze Zeit aufrecht.
1 h. 58 m. Vergebliche Defecationsanstrengung.
2 h. — m. Status idem.
3 h. — m. Status idem.
4 h. — m. Zunehmender Schwächezustand. Athmung paretisch.
6 h. 30 m. Tod unter leichten Convulsionen.

Sectionsbefund: Herz normal. Lunge hyperämisch, mit Ekchymosen. Magen mit wenigem grünlichem Schleim bedeckt; Pars pylorica

hyperämisch. Darmschleimhaut im Duodenum stark hyperämisch, weniger stark im Ileum. Dickdarm auf den Falten mit Hyperämien und Blutaustretungen bedeckt. Blase leer. Uebrige Organe intact.

Versuch X.

Katze von 3700 g Körpergewicht.

11 h. 15 m. 0,067 g salzsaures Lycorin in die Halsvene injicirt.
11 h. 52 m. Darmentleerung.
11 h. 53 m. Erbrechen.
12 h. 15 m. Wieder Erbrechen.
12 h. 50 m. Breiige Darmentleerung.
Nachher bekommt das Thier kein Erbrechen, ist stark deprimirt und frisst gar nicht. Tod in der Nacht.

Section: Herz contrahirt, Endocardium mit Ekchymosen versehen, besonders stark am linken Ventrikel. Lungen hyperämisch-ödematös und mit Ekchymosen. Trachealschleimhaut intact. Bronchien hyperämisch und mit schaumigem Schleim gefüllt. Magenschleimhaut mit Hyperämien und Blutungen in hohem Grade. Darm am oberen Theile und am Dickdarm mit Hyperämien versehen.

Die Resultate der Respirationsversuche, welche an Kaninchen unter Urethannarkose mit Marey'scher Trommel angestellt wurden, liessen nichts Besonderes bemerken. (Vergl. auch unten Versuch XII.) Die Resultate der Athemvolumenmessung mittelst des von Dreser beschriebenen Spirometers waren folgende:

Versuch XI.

Kaninchen von 2100 g Körpergewicht.

	Zeitraum je 10 Athmungen:	Gasvolumen der 10 Exspirationen:	Dasselbe auf Minuten berechnet:
Vor der Vergiftung	in 10 Secunden	135 ccm	810 ccm
	„ 10 „	140 „	840 „
	„ 10 „	145 „	870 „
	„ 11 „	140 „	763 „
	„ 10½ „	135 „	771 „
	„ 10 „	130 „	780 „
	„ 11 „	145 „	791 „
12 h. 59 m.	0,01 g salzsaures Lycorin in die Vena jugularis injicirt.		
1 h. — m.	in 12½ Secunden	127 ccm	610 ccm
1 h. 1 m.	„ 12 „	110 „	550 „
1 h. 1 m. 30 s.	„ 13 „	115 „	530 „
1 h. 2 m.	„ 13 „	120 „	554 „
1 h. 3 m.	„ 12 „	125 „	625 „
1 h. 3 m. 30 s.	„ 11½ „	110 „	574 „
1 h. 5 m.	„ 11 „	120 „	654 „
1 h. 12 m. 30 s.	„ 12 „	100 „	500 „
1 h. 13 m.	„ 12½ „	120 „	576 „

1 h. 13 m. 30 s.	in 12 Secunden	120 ccm	600 ccm
1 h. 14 m.	» $11^1/_2$ »	110 »	574 »
1 h. 15 m.	» 12 »	130 »	650 »
1 h. 16 m.	» 10 »	135 »	810 »
1 h. 16 m. 30 s.	» 12 »	130 »	650 »
5 h. 40 m.	Das Thier wurde losgebunden und wieder gefesselt.		
	in 10 Secunden	135 ccm	810 ccm
	» $10^1/_2$ »	130 »	742 »
	» 10 »	125 »	750 »
	» 10 »	135 »	810 »
	» 11 »	145 »	791 »
	» 10 Secunden	155 ccm	930 »
	» $10^1/_2$ »	140 »	780 »
5 h. 50 m.	0,045 g salzsaures Lycorin in V. jug. injicirt.		
5 h. 50 m. 30 s.	in $10^1/_2$ Secunden	135 ccm	771 ccm
5 h. 52 m.	» 12 »	125 »	625 »
5 h. 52 m. 30 s.	» $11^1/_2$ »	130 »	678 »
5 h. 53 m.	» 12 »	140 »	700 »
5 h. 54 m.	» $11^1/_2$ »	125 »	652 »
5 h. 55 m.	» 11 »	130 »	709 »
5 h. 56 m.	» 12 »	140 »	700 »
5 h. 57 m.	» $11^1/_2$ »	125 »	652 »
5 h. 58 m.	» 12 »	135 »	675 »
6 h. — m.	» $11^1/_2$ »	135 »	704 »
6 h. 1 m.	» 11 »	135 »	736 »
6 h. 9 m.	» 11 »	140 »	764 »
6 h. 10 m.	» 12 »	140 »	700 »
6 h. 10 m. 30 s.	» 11 »	145 »	791 »
6 h. 11 m.	» 12 »	145 »	725 »
6 h. 25 m.	» 12 »	160 »	800 »
6 h. 26 m.	» 11 »	160 »	873 »
6 h. 26 m. 30 s.	» 11 »	170 »	925 »
6 h. 27 m.	» 11 »	165 »	900 »
6 h. 29 m.	» 11 »	160 »	873 »
6 h. 30 m.	» 11 »	155 »	845 »
6 h. 31 m.	» 11 »	155 »	845 »
6 h. 39 m.	» 11 »	160 »	873 »
6 h. 43 m.	» 11 »	155 »	845 »
6 h. 45 m.	» 11 »	160 »	873 »
6 h. 48 m.	» 10 »	150 »	900 »
6 h. 50 m.	» 11 »	155 »	845 »
6 h. 55 m.	» 10 »	155 »	930 »

Der Versuch wurde dann abgebrochen.

Bei Blutdruckversuchen, welche mit verschiedenen Dosen bei Katzen, Hunden und Kaninchen angestellt wurden, liess sich kein nennenswerther Einfluss des Lycorins auf die Kreislaufsorgane nachweisen. Die beiden folgenden Versuche seien als Belege dafür angeführt.

Versuch XII.

Kaninchen von 1,9 kg, bekommt um 5 h. 20 m.—30 m. 2,0 g. Urethan intravenös.

	Athemzahl per Minute	Pulszahl per Minute	Blutdruck
5 h. 38 m.	39	267	92,3
5 h. 43 m.	39	258	91,0
5 h. 45 m.	39	258	84,5
5 h. 49 m.—51 m.	0,04 Lycorin in die Halsvene.		
5 h. 51 m.	39	228	90,5
6 h. — m.	36	240	84,5
6 h. 5 m.	37	234	89,5
6 h. 5 m.—7 m.	0,04 Lycorin in die Halsvene.		
6 h. 10 m.	37	216	87,8
6 h. 20 m.	39	216	88,5
6 h. 21 m.—25 m.	0,04 Lycorin in die Halsvene.		
6 h. 30 m.	39	207	87,8
6 h. 34 m.—37 m.	0,04 Lycorin in die Halsvene.		
6 h. 40 m.	39	198	87,5
6 h. 42 m.—44 m.	0,04 Lycorin in die Halsvene.		
6 h. 50 m.	40	192	86,3
7 h. — m.	42	195	84,0
7 h. 10 m.	42	198	82,3

Versuch abgebrochen.

Versuch XIII.

Katze von 2,2 kg.

	Pulszahl per Minute	Blutdruck
12 h. 15 m.	43	164
12 h. 25 m.	44	169
12 h. 37 m.	0,05 Lycorin subcutan injicirt und das Thier losgebunden.	
2 h. 20 m.	Erbrechen.	
3 h. 30 m.	Defecation.	
4 h. — m.	Defecation diarrhöisch.	
4 h. 13 m.	40	165
4 h. 17 m.	45	164
	Das Thier wurde losgebunden.	
7 h. — m.	Thier sehr schwach, will sich nicht mehr bewegen. Keine Abwehrbewegung beim Fesseln. Canüle wurde in andere Carotis gebunden.	
7 h. 42 m.	36	180
7 h. 55 m.	41	174

Versuch beendet. Getödtet durch Chloroformnarkose.

Section: Lungen- und Darmveränderungen fehlen. Zwei Subendocardialblutungen an der Spitze der Papillarmuskel der linken Herzkammer.

Fassen wir das vorstehend Gesagte kurz zusammen, so lauten die erlangten Resultate folgendermaassen:

1. In der Lycoris radiata sind zwei Alkaloide enthalten, von denen das Lycorin der wirksame Bestandtheil der Pflanze ist.

2. An Hunden und Katzen wirkt das Lycorin brechenerregend, ohne zunächst andere Wirkungen hervorzubringen. Dann treten Durchfälle auf, auch an Kaninchen. Die Thiere sterben unter den Erscheinungen eines allgemeinen Collaps, also an gleichmässiger Lähmung des Centralnervensystems. Athmung und Blutdruck werden durch das Gift nicht in besonderer Weise beeinflusst. Es verursacht bei subcutaner Injection keinerlei Reizung an den Applicationsstellen.

3. Nach dem Tode findet man als charakteristische Erscheinungen Hyperämie und Ekchymosen an der Magen- und Darmschleimhaut, an der Lungenpleura und im Endocardium.

4. An Fröschen bringt das Lycorin allgemeine Lähmung des Centralnervensystems hervor und führt durch Lähmung des Herzmuskels einen Stillstand des Herzens herbei.

Nach diesen Wirkungen muss das Lycorin zur pharmakologischen Gruppe des Emetins gerechnet werden.

XIV.

Aus den physiologischen Instituten zu Erlangen und Zürich.

Ueber experimentellen Shock durch Reizung der serösen Häute.

Von

Rudolf Höber,
Assistenten am Institut zu Zürich.

(Mit 2 Abbildungen.)

Einleitung.

Den Ausgangspunkt für die folgenden Untersuchungen bildete eine Beobachtung, die ich zufällig an einem Kaninchen machte. Demselben war ein englischer Catheter ins Rectum eingeführt und wahrscheinlich durch zu starkes Andrängen der Darm verletzt worden. Ich beobachtete nun, wie vom Beginn des Versuches, während dessen der Catheter im Rectum liegen blieb, im Verlaufe von 9 Stunden die Rectumtemperatur von 37,6° auf 30,1°, die Temperatur der Haut des Ohrlöffels von 27,4° auf 23,3° herabsank. Alsdann erfolgte der Tod. Bei der Section fand sich etwas Flüssigkeit in der Bauchhöhle, das Peritoneum war glatt und spiegelnd, die Därme leicht aufgetrieben, und im oberen S. romanum, wo die Spitze des Catheters gelegen hatte, fanden sich mehrere Blutgerinnsel; eine Perforationsöffnung war nicht zu entdecken.

Ich fragte mich, aus welchem Grunde das Thier eigentlich gestorben war. Der in so kurzer Zeit unter rapidem Temperaturabfall eingetretene Tod unter den angegebenen Bedingungen erinnerte an den häufig ganz acuten Verlauf von „Perforationsperitonitiden", bei denen der Tod eintritt, bevor sich überhaupt eine wirkliche Peritonitis ausbilden konnte. Auch da ist man häufig ganz im Unklaren darüber, was man als Todesursache bezeichnen soll. Die Annahme einer plötzlichen massenhaften Resorption von Mikroorganismen durch die Lymphbahnen des Peritoneums in den Kreislauf genügt nicht immer zur Erklärung, da z. B. der stark saure Magensaft, der bei der Perforation eines Ulcus ventriculi ins Peritoneum gelangt, oft steril ist;

dennoch tritt auch in solchen Fällen häufig rasch der Tod ein. Man spricht dann von Tod durch „Shock“ und begnügt sich mit diesem blossen Wort, das doch nichts weiter als einen Symptomencomplex ausdrückt, dessen wesentliche Theilerscheinungen herabgesetzte Körpertemperatur, Kühle der Haut und ein kleiner, sehr frequenter oder auch verlangsamter Puls sind. Der Ausgang in Tod braucht jedoch nicht die regelmässige Folge von solch einem Shock zu sein. Es kommt auch ein Rückgang der Erscheinungen mit Wiederanstieg der Temperatur vor, und schliesslich kann sogar Genesung eintreten.

Nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch würde man auch in dem oben mitgetheilten Versuche als Ursache für den Tod des Kaninchens „Shock“ angeben. Ich habe nun zunächst versucht, den Shock durch locale Reizung des Peritoneums nachzuahmen, d. h. die oben angegebene Erscheinung, wie ich sie zufällig im Experiment bekommen hatte, wieder hervorzurufen, dann aber auch die Reizstärke so zu variiren, dass der Temperaturabfall zwar regelmässig eintritt, aber nicht zum Tod sich steigert. Nachdem das gelungen war, war es meine nächste Aufgabe, das Zustandekommen des Shock zu erklären.

Natürlich war mir daran gelegen, meine durch Tierversuche erhaltenen Resultate durch Beobachtungen an Kranken zu ergänzen, und ich habe deshalb viele Krankengeschichten besonders über Perforationsperitonitiden in der Erlanger medicinischen Klinik durchgesehen; ich habe aber nur ganz wenige Temperaturcurven finden können, die annähernd so vollkommen sind wie die im Experiment erhaltenen. Der Grund dafür ist wohl hauptsächlich der, dass die hochbedrohlichen Erscheinungen des Shock, die bei einer Perforation in die Bauchhöhle plötzlich einsetzen, es meist unmöglich machen, in kurzen Zeiträumen viele Temperaturmessungen, die den Patienten anstrengen, vorzunehmen. Auf einen zweiten Grund komme ich besser erst später zu sprechen, nachdem ich die Versuchsergebnisse discutirt habe.

Von den wenigen Krankengeschichten, die einen dem Experiment entsprechenden Verlauf berichten, theile ich folgende zwei kurz mit:

In dem einen Fall handelte es sich um einen Mann, der am 27. XII. 86., nachdem er eine Perityphlitis durchgemacht hatte, mit normaler Temperatur als genesen aus der Klinik entlassen wurde. Am 9. V. 87. Nachmittags kam er wieder in die Klinik mit den Zeichen einer acuten Peritonitis: aufgetriebenem, schmerzhaftem Abdomen, Erbrechen, Schwindel, kleinem Puls. Am 10. V. betrug die Temperatur 36,6°, die Pulsfrequenz war 64. Am 11. V. war die Tem-

peratur morgens 36,4°, Puls 96, Abends Temperatur 36,7°, Puls 132. Am 12. V. war die Morgentemperatur 37,1°, Puls 112, Abendtemperatur 37,2°, Puls 108. Es trat Genesung ein.

Offenbar waren also mit dem Beginn der Peritonitis Temperatur und Pulsfrequenz gesunken; allmählich erholte sich dann der Patient wieder, und Temperatur sowie Puls kehrten zur Norm zurück.

In einem zweiten Fall handelte es sich ebenfalls um Perityphlitis bei einem 21jährigen Mädchen, bei dem am 21. XII. 96. wahrscheinlich eine Perforation eintrat. Die Temperatur sank von 40,0° am 21. Abends auf 37,6° am 24. Morgens herab, also um 2,4°; ebenso sanken Herzschlag und Athemfrequenz etwas; darauf stieg bis zum 25. Morgens die Temperatur wieder auf 38,2°.

Leider war es mir nicht möglich, in einer Krankengeschichte genaue Temperaturangaben bei der Perforation eines Ulcus ventriculi zu finden, die mir am wichtigsten gewesen wären, weil in diesen Fällen bis zum Eintritt der Perforation meist normale Temperatur vorhanden zu sein pflegt, wie bei den Thieren im Experiment.

Ich gehe nun dazu über, meine Versuche, die sämmtlich an Kaninchen ausgeführt wurden, mitzutheilen, und zwar erstens die Versuche, die Shockerscheinungen absichtlich im Experimente hervorrufen, und zweitens die Versuche, die zur Erklärung der Shockerscheinungen unternommen werden.

Methode der Temperaturmessung: — Die Temperaturmessung erfolgte in dem ersten Theil der Versuche mit der thermoelektrischen Methode, und zwar benutzte ich den von W. Rosenthal[1]) angegebenen Apparat, der gestattet, schnell hintereinander mehrere genaue Messungen an verschiedenen Körpertheilen auszuführen. Der Apparat besteht erstens aus dem Thermokreis aus Kupfer und Eisen, in dem sich der von W. Rosenthal construirte kupferne „Stromwähler" zum schnellen Einschalten der an den verschiedenen Körpertheilen eingelegten Löthstellen und ein J. Rosenthal'sches Mikrogalvanometer[2]) befinden, und zweitens aus dem Compensationskreis, zu dem zur Compensirung des Thermostromes 2 Clarke'sche Normalelemente, ein Widerstandskasten von 40,000 Ω und ein Rheochord gehören. Der ganze von W. Rosenthal beschriebene Apparat hat nur die eine Veränderung erfahren, dass das früher benutzte Platinrheochord durch ein von J. Rosenthal con-

---

1) Thermoelektr. Untersuchungen über die Temperaturvertheilung im Fieber. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheilung. Suppl. 1893.

2) Wiedemann's Annalen Bd. XXIII.

struirtes Kupferrheochord[1]) ersetzt ist, welches trotz der viel grösseren Länge, die durch den geringeren Leitungswiderstand des Kupfers erforderlich wird, infolge seiner kreisförmigen Anordnung sehr bequem zu handhaben ist. Es bietet den grossen Vortheil, dass nun die gesammte Drahtleitung nur aus Kupfer und Eisen zusammengesetzt ist. So sind alle störenden Nebenströme so weit eliminirt, dass eine doppelte Messung in entgegengesetzten Richtungen, aus deren Ergebnissen das Mittel gewonnen wird, wie es früher geschah, überflüssig geworden ist. Der so veränderte Apparat musste von Neuem geaicht, d. h. die Constanten b und c der Avenarius'schen Formel $E = t_1 - t_2 [b + c(t_1 + t_2)]$ noch einmal bestimmt werden. Es ergaben sich die folgenden Werthe: $b = 224{,}707$, $c = -0{,}7353$[2])

Bei dem ersten Theil der Versuche, der der Lösung der Aufgabe galt, die Shockerscheinungen experimentell hervorzurufen, wurde die eine Löthstelle in einem Thermostaten, wie in den Versuchen von W. Rosenthal, möglichst auf einer Temperatur von 32° gehalten, welche ungefähr den mittleren Werth der im Thierkörper unter verschiedenen Verhältnissen — die pathologischen mit eingerechnet — vorkommenden Temperaturen darstellt. 2 andere Löthstellen wurden am Versuchsthier befestigt; die eine wurde innerhalb eines englischen Catheters meist ca. 12 cm tief ins Rectum eingeführt, die andere wurde, nachdem ein kleiner Wattebausch um sie herumgewickelt war, in die am vorderen Rand des Ohrlöffels befindliche Falte geschoben; der Wattebausch verschloss so die durch die Falte gebildete kleine Röhre; dann wurde der ganze Ohrlöffel sanft gerollt und ein Band leicht um ihn geknüpft, ohne dass die Gefässe dabei gequetscht wurden, was an der gleichmässigen Füllung derselben in beiden Ohren stets deutlich ersichtlich war.

Bei allen Versuchen an Kaninchen über thierische Wärme hat man mit dem Absinken der Körpertemperatur zu kämpfen, welche durch die erzwungene Ruhe und die abnorme Körperhaltung bei der Fesselung eintritt. Högyes[3]) hat ein Kaninchenbrett beschrieben, welches diesen Uebelstand verringert, aber nicht aufhebt. Besser noch ist ein von Professor J. Rosenthal construirtes, dessen Beschreibung ich mit seiner Erlaubniss hier veröffentliche. Dasselbe

1) J. Rosenthal, Ueber thermoelektrische Temperaturmessung. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheilung. 1895.

2) Ebenda und Poggendorff's Annalen. Bd. CXIX. S. 406 ff.

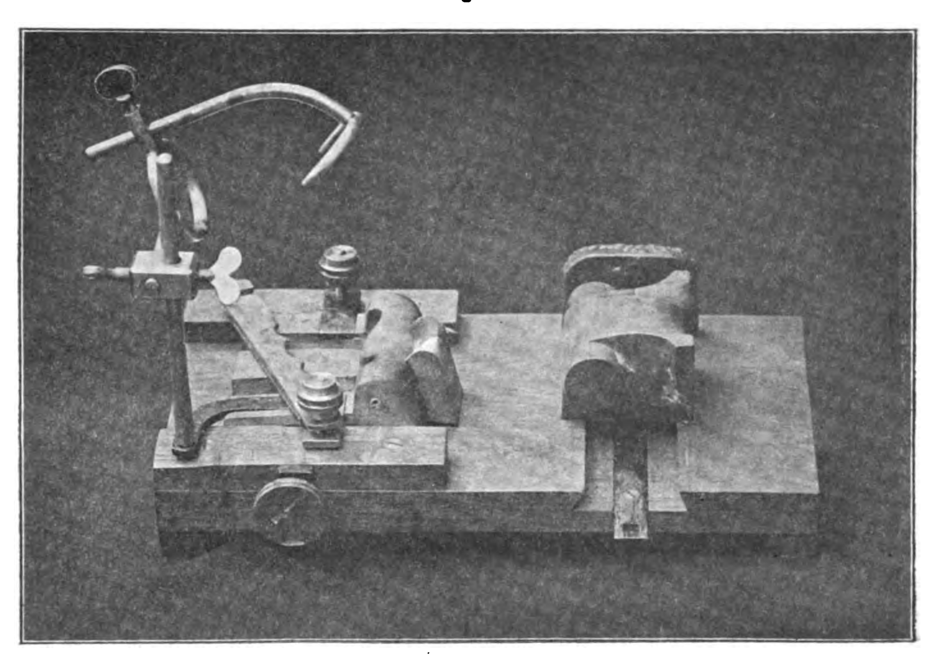
3) Bemerkungen über die Methode der Mastdarmtemperaturbestimmungen u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII. S. 354 ff.



war mit anderen von demselben herrührenden Apparaten bei Gelegenheit des 3. internationalen Physiologen-Congresses in Bern 1895 ausgestellt. (Es kann von dem Mechaniker des physiologischen Instituts zu Erlangen, Herrn Richard Hennig, bezogen werden.)

Das eichene Brett (siehe Fig. 1, 2), das auf 2 Querleisten von 1,5 cm Dicke ruht. ist 35 cm lang, 19,5 cm breit und 2,5 cm dick. 6,5 cm vom hinteren Rande entfernt, erhebt sich auf dem Brett ein länglicher, quer gestellter Klotz a von 5,8 cm Höhe. Derselbe hat

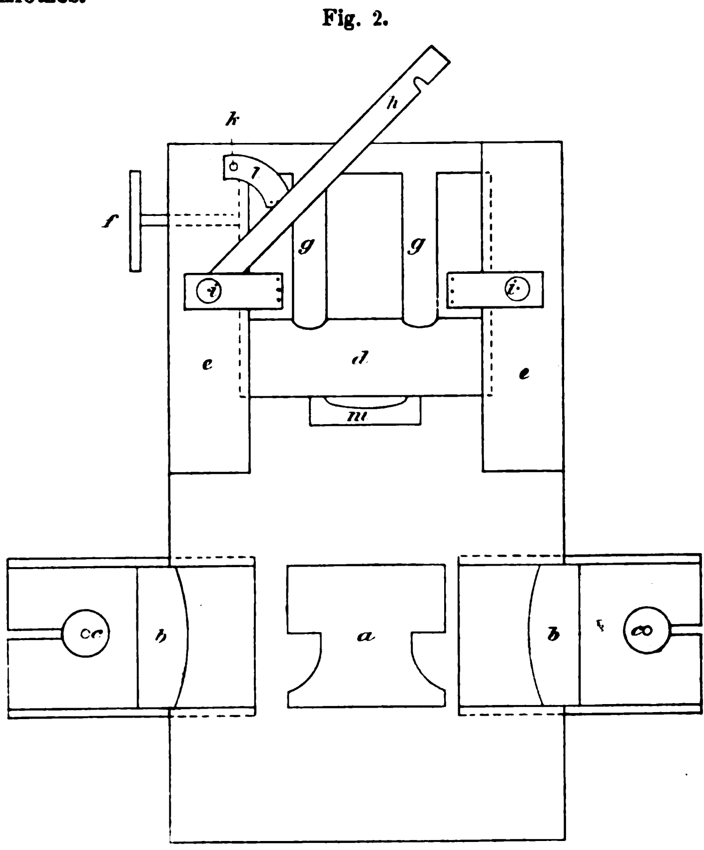

Fig. 1.



an beiden Seitenflächen je eine tiefe Rinne, welche einen nach vorn offenen Winkel darstellt. Die Spitze des Winkels befindet sich am hinteren und unteren Winkel einer Seitenfläche; von da steigt der eine Schenkel fast senkrecht, nur ein wenig nach vorn gerichtet, auf, der andere läuft horizontal nach vorn. In dem aufsteigenden Schenkel ist die Rinne etwa 2,8 cm breit, im horizontalen 1,4 cm. Ihre in Einzelheiten etwas complicirte Form ergiebt sich aus Figur 1. Die Rinne dient zur Aufnahme von Unterschenkel und Fuss des Kaninchens; der Unterschenkel ruht in der senkrechten, der Fuss in der horizontalen Rinne. Die Breite des Klotzes muss

also ungefähr die Beckenbreite des Kaninchens betragen; sie misst 8,3 cm. Die Extremitäten werden in den Vertiefungen des Klotzes durch lederne Polster b festgehalten, die von der Seite her in quer verlaufenden Rinnen des Brettes eingeschoben, an die Extremitäten angedrückt und durch Schrauben c am Brett fixirt werden.[1]) Mit dem Beckentheil liegt das Kaninchen auf der gewölbten Oberfläche des Klotzes.

Fig. 2.



Der Stützung des Vorderleibes und der Befestigung der Vorderfüsse diente ebenfalls ein Klotz d von nur 4 cm Höhe, der aber je nach der Grösse des Versuchsthieres nach vorn oder rückwärts verschoben werden kann, und zwar zwischen 2 Holzschienen e, die längs verlaufend auf das Brett genagelt sind. Die Feststellung erfolgt

1) Die Polster b stehen senkrecht auf ihren Fussbrettern und sind so hoch wie a. In Figur 1 ist das linke Polster mit seinem Fussbrett herausgenommen, damit die Form des Klotzes a deutlicher zu erkennen ist.

vermittelst einer Schraube f, die seitlich am Brett angebracht ist. Das Thier liegt mit dem Sternum dem Klotz auf, an dessen Vorderfläche streckt es seine Oberarme herab, die Ellbogen und Unterarme liegen horizontal in tiefen Rinnen g eines Brettchens, das an dem Klotz befestigt ist und sich mit diesem zwischen den 2 Holzschienen vor- und rückwärts verschieben lässt. In den Rinnen werden die Unterarme durch einen 2 cm breiten eisernen Balken h festgehalten, der durch an Schienen angebrachte Schrauben i in der Gegend der Ellbogen jederseits auf die Unterarme herabgedrückt wird, so dass sie in ihrer rechtwinkligen Beugestellung festgehalten werden. Damit sie dabei möglichst wenig gequetscht werden, liegt der Balken nicht direct ihnen auf, sondern an seiner Unterseite ist eine mit Leder überzogene Stahlfeder angebracht, die elastisch sich gegen die Schenkel andrückt.

Der Kopf wird endlich durch einen Marburger Kopfhalter fixirt, welcher, durch Schrauben nach allen durch die Grösse des Thieres erforderten Richtungen beweglich, an einer Eisenstange k befestigt ist; diese ist mit dem zwischen den Holzschienen verlaufenden Brettchen durch einen eisernen Arm l verbunden, verschiebt sich also gleichzeitig mit dem Brettchen vor- und rückwärts.

Zur grösseren Sicherheit in der Fixirung des Hinterleibes kann auch noch ein Gurt angebracht werden, der mit seinem einen Ende an der Aussenwand des einen Beinpolsters angenagelt ist, dann über den Rücken des Thieres geführt, stramm gezogen und mit seinem anderen Ende durch eine Klemme an der Aussenfläche des zweiten Beinpolsters befestigt wird.

Endlich ist für meine Versuche noch an der Rückseite des vorderen Klotzes eine kleine Holzleiste m angebracht, die über den Klotz etwas hervorragt und an ihrer Vorderfläche ausgehöhlt ist. In die Aushöhlung passt eine Gummipelotte, die der Brustwand des Thieres anliegt. Von der Pelotte geht ein etwa 1 m langer Schlauch zum Beobachtungsplatz, von dem aus die Spiegelablesung der Galvanometerausschläge durch ein Fernrohr vorgenommen wird. Der Beobachter schiebt das Schlauchende in seinen äusseren Gehörgang und kann so die Herztöne des Thieres deutlich hören und zählen.

Das Thier sitzt auf dem beschriebenen Brett in ganz normaler Stellung, vollkommen fixirt und ohne an irgend einem Körpertheil gepresst zu werden. Das Brett wird darauf mitsammt dem Thier in einen Kasten von 80 cm Länge, 33 cm Breite und 40 cm Höhe gestellt, welcher auf einem Tisch neben dem Beobachtungsplatz steht. Die obere und die zwei Seitenwände des Kastens bestehen

aus Glas und können leicht entfernt werden. Während der Versuche ist der Kasten meist geschlossen, nur die Deckwand ist ein wenig zur Ventilation des Raumes gelüftet. Die dem Messapparate zugekehrte Seitenwand enthält an ihrem unteren Rand Durchbohrungen für die Drähte der Löthstellen und für den Pelottenschlauch. Durch eine Querwand ist ferner ein winkelig gebogenes Thermometer gesteckt, um die im Kasten herrschende Temperatur bequem ablesen zu können. Das Einsetzen in den Kasten hat den Zweck, das Thier in einem Raum von möglichst constanter Temperatur zu halten, da sich sonst Schwankungen der Eigenwärme, die besonders im Anfang durch die vollkommene Muskelruhe herbeigeführt werden könnten, nicht mit Sicherheit vermeiden lassen. Die Glaswände gestatten eine genügende Beobachtung aller äusseren Veränderungen am Thier im Laufe des Versuches, die Respirationsbewegungen können gut vom Beobachtungsplatz aus gezählt werden.

Die Ausführung eines Versuches geschieht also folgendermaassen: Das Thier wird auf dem Brett befestigt, die Pelotte zwischen Sternum und vorderen Klotz geschoben, dann der Catheter mit der einen Löthstelle ins Rectum, die andere Löthstelle ins Ohr eingelegt, letzteres gerollt und mit einem Band zusammengebunden, und endlich das Brett in den Kasten gestellt. Dieser wird sodann geschlossen. Nach etwa 1/4 Stunde werden die ersten Messungen vorgenommen. Zuerst wird die Temperatur im Kasten notirt, dann die Temperatur des Thermostaten an einem in Hundertstel Celsiusgrade eingetheilten Thermometer abgelesen, darauf der Ohr- und Rectumstrom gemessen und zum Schluss die Herz- und Athemfrequenz gezählt. Meist änderte sich die Temperatur im Thermostaten während eines mehrere Stunden dauernden Versuches nur um wenige Zehntel, und nur ganz selten bewegte sich das Quecksilber im Thermometer so rasch, dass zwei Ablesungen vor und nach der Messung des Thermostromes nöthig wurden, aus denen dann das Mittel gewonnen wurde.

Vorversuche. — Um zunächst zu erfahren, ob bei der beschriebenen Methode der Fixirung das Thier sich innerhalb von mehreren Stunden nicht abkühlt, wurden zwei Versuche angestellt, während deren das Thier in der angegebenen Weise fixirt und eingeschlossen war. In dem einen (Versuch 8) befand sich das Thier von 8 h. 15 m. Morgens bis 5 h. 15 m. Nachmittags im Apparat; die Anfangstemperatur betrug im Rectum 39,8°, im Ohr 29,1°, die Endtemperatur im Rectum 39,9°, im Ohr 29,8°. Die niedrigsten Temperaturen waren 39,4° und 29,0° um 3 h. 20 m. Nachmittags. In dem 2. Versuch (22), der von 11 h. 7 m. Morgens bis 5 h. 20 m. Nachmittags dauerte, war die Anfangs-

temperatur im Rectum 38,8°, die Endtemperatur 38,3°, die niedrigste Temperatur 38,0° um 3 h. 20 m. Nachmittags. Die Ohrtemperatur betrug bei der 1. Messung um 11 h. 30 m. 35,5°. Solche Temperaturen wurden öfter in den Versuchen beobachtet, nachdem der Catheder ins Rectum eingeführt worden war, oder wenn das Thier sich aus dem Apparat zu befreien suchte. Meist sinkt die Temperatur im Ohr dann rasch wieder ab, wie auch in diesem Falle. Ein zweites Maximum von 34,6° erreichte sie dann um 3 h. 21 m. Nachmittags. Dies fiel zusammen mit der höchsten beobachteten Temperatur innerhalb des Kastens. Auch das ist eine häufig beobachtete Erscheinung; im Allgemeinen geht die Temperatur des Ohres parallel mit der der umgebenden Luft. Hinsichtlich der Constanz der Rectumtemperatur lässt also der Apparat, wie die zwei erwähnten Versuche beweisen, nichts zu wünschen übrig.

Högyes (l. c.) giebt an, dass bei der Fixation der Thiere auf dem von ihm construirten Brett stets innerhalb der ersten 20—60 Minuten ein Abfall der Rectumtemperatur um 0,6—1,9° eintritt, und dass dann erst die Temperatur ungefähr constant wird und sich lange Zeit auf der erreichten Höhe erhält. Da in den von mir angestellten Versuchen die Thiere stets mindestens 1 Stunde lang fixirt sassen, bevor die Reizung des Peritoneums vorgenommen wurde, so bot sich stets Gelegenheit zu beobachten, ob eine anfängliche Temperaturabnahme in der von Högyes angegebenen Stärke auch bei der hier verwendeten Fixirmethode vorkam. Es fand sich, dass dieselbe fast in sämmtlichen Fällen ausblieb, in denen das Thier nicht blos auf dem Brett, sondern auch in dem Kasten eingeschlossen sass. Nur in Versuch 11 fiel die Rectumtemperatur von Beginn an im Verlauf von 2¼ Stunde von 39,0° auf 37,1°, die Ohrtemperatur war aber im Anfang des Versuches enorm hoch gewesen, sie betrug 38,4° und blieb auch fast 3 Stunden über 30°. Die Wärmeabgabe durch die Haut war also jedenfalls sehr gross und könnte einen Theil des Abfalls der Rectumtemperatur erklären, sicherlich aber nur einen Theil; der Rest bleibt unerklärt. Aehnlich lagen die Verhältnisse in Versuch 22, in dem die anfängliche Temperatur von 38,8° in 4 Stunden auf 38,0° absank, während im Ohr zuerst 35,5° und zuletzt 31,6° gemessen wurden. In allen übrigen Versuchen fehlte jedoch ein solcher Abfall.

Die Resultate, die durch die Temperaturmessung erhalten wurden, dürften also einwandsfrei sein.

A. Versuche, den Abfall der Körpertemperatur zu erzielen.

Methode der Reizung. — Die Reizung wurde meist mit differenten Flüssigkeiten vorgenommen, die so gewählt waren, dass eine

allgemeine Vergiftung des Körpers nicht zu befürchten war. Sie wurden, sobald es sich um etwas grössere Flüssigkeitsmengen handelte, vor der Injection annähernd auf Körpertemperatur erwärmt, damit sie nicht an und für sich das Abdomen abkühlten. Ferner wurden sie, wenn beabsichtigt war, ein und dasselbe Thier zu mehreren Versuchen an verschiedenen Tagen zu benutzen, im Wasserdampf sterilisirt. Die Injection in die Bauchhöhle erfolgte meist von der linken Unterbauchgegend aus, nachdem diese vorher mit 5 procentigem Lysol gründlich abgewaschen war. Es wurde dann die auf eine sterilisirte Spritze aufgesetzte Canüle eingestossen und die reizende Flüssigkeit langsam eingespritzt.

Glückte die Injection, so fing fast stets das Thier an, laut zu schreien und lebhafte Befreiungsversuche zu machen. Blieben diese Schmerzensäusserungen aus, so war der Verdacht vorhanden, dass die Injection statt in die Bauchhöhle in den Magen oder Darm gerathen war. Um sicher zu gehen, wurden die Thiere darum später nach jedem Versuch getödtet und secirt; nur die Thiere der ersten Versuche wurden öfter als einmal benutzt.

Diejenige Reizstärke, die gerade ausreichend ist, um einen deutlichen Abfall der Rectumtemperatur hervorzurufen, ohne jedoch den Tod des Thieres zu veranlassen, konnte erst allmählich durch Ausprobiren gefunden werden. In mehreren Fällen liess sich daher der letale Ausgang nicht vermeiden.

Versuche mit starken Reizmitteln. — In Versuch 6 wurde als Reizmittel 1 ccm sterilisirtes Olivenöl, in dem ½ Tropfen Crotonöl enthalten war, injicirt. 53 Minuten nach der Injection begann die Temperatur in Rectum und Ohr zu sinken, und zwar im Verlauf von 22 Stunden im Rectum von 38,2° bis auf 30,7°, im Ohr in derselben Zeit von 27,5° auf 23,0°. Alsdann erfolgte der Tod. Bei der Section fanden sich blutig-seröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle, viele kleine Blutungen auf den stark injicirten Darmschlingen und dem Peritoneum, Fibrinfäden und eine Nekrose des Dünndarmes an einer Stelle, die in der Nähe der Injectionsstelle gelegen war.

In Versuch 13, dessen Protokoll als Beispiel in Tabelle I mitgetheilt wird, wurden 10 ccm sterilisirtes Olivenöl mit 1 Tropfen Crotonöl verabreicht. Es trat sofort ein Abfall der Rectumtemperatur ein, der in 4½ Stunden von 37,8° bis auf 35,4° ging. Im Ohr stieg die Temperatur zuerst 25 Minuten lang von 36,2° auf 37,1°, dann sank sie auch hier bis 33,7°. Die Frequenz von Herzschlägen und Athemzügen wurde einige Zeit nach der Injection sehr erhöht gefunden; später verlangsamte und vertiefte sich die Athmung allmählich immer

mehr, während die Pulszahl bis zum Tode sehr hoch, an 300 blieb. 10¾ Stunden nach der Application des Reizes erfolgte der Tod. Die Section ergab ähnliche Veränderungen, wie in Versuch 6; nur fehlte eine Nekrose.

Tabelle I.

Zeit	Temperatur im Rectum	Temperatur im Ohrlöffel	Herzschlag	Athmung	Bemerkungen
9 h. 5 m.	38,0	37,0		220	
10 h. 40 m.	37,5	35,7	116	252	10 h. 45 m. Herzpelotte
10 h. 55 m.	37,8	37,2	108	228	war abgerutscht; reponirt.
11 h. 8 m.	37,8	36,2	126	216	
11 h. 15 m.					Injection von 10 ccm
11 h. 19 m.	37,9	36,9		180	Olivenöl und 1 Tropfen
11 h. 25 m.	37,7	37,1		256	Crotonöl. Mehrere Be-
11 h. 32 m.	37,7	37,1			freiungsversuche.
11 h. 40 m.	37,4	36,8	148	308	
11 h. 45 m.	37,4	36,6		unzählbar	
11 h. 48 m.	37,4	36,4			
12 h. 13 m.	37,2	36,2		288	12 h. 10 m. Entleerung
12 h. 30 m.	36,9	36,1		252	von ganz flüssigen Fäces.
12 h. 42 m.	36,7	35,9			
1 h. — m.	36,5	35,8		192	
3 h. — m.	35,5	35,1	238	46	
3 h. 45 m.	35,4	33,7	276	40	

Bei Beendigung des Versuches um 4 Uhr war das Thier sehr matt. Durch wiederholte Aetherinjectionen wurde der Eintritt des Todes bis 10 Uhr hinausgeschoben.

In Versuch 23 wurden 50 ccm einer 20procentigen sterilisirten und erwärmten Sodalösung injicirt. Die Rectumtemperatur sank unregelmässig von 38,2° bis 35,9°; das Sinken war öfter von kleinen Erhebungen unterbrochen. Im Ohr stieg die Temperatur zuerst in 10 Minuten von 28,2° auf 30,8°; dann erfolgte in 4 Stunden ein Abfall auf 27,5°. Darauf trat der Tod ein. Der Herzschlag war Anfangs verlangsamt, wurde aber bald sehr stark beschleunigt; die Athmung verhielt sich gerade umgekehrt. Die Section ergab ein intensiv geröthetes Peritoneum, eine Hämorrhagie in der Magenwand, gegen die der Flüssigkeitsstrom sich gerichtet hatte, und mehrere gallertige Klumpen unter Leber und Magen, die ganz und gar aus nichts weiter wie Leukocyten bestanden. Die Darmschlingen waren mässig hyperämisch.

Den drei beschriebenen Versuchen sind folgende Punkte ge-

meinsam: 1. ein Abfall der Temperatur in Ohr und Rectum bis zum Tod; er ist in dem 1. und 3. Versuch vollständig beobachtet, und im zweiten ist er sehr wahrscheinlich vorhanden gewesen, da der Tod durch fortwährende Aetherinjectionen nur künstlich hinausgeschoben wurde und nicht anzunehmen ist, dass in dieser Zeit die Temperatur sich noch wieder hob.

2. als Sectionsbefund sehr starke Reizerscheinungen auf dem ganzen Peritoneum und Blutfülle in den Darmgefässen.

In den 2 Versuchen, in denen darauf geachtet wurde, trat der Tod während beschleunigter Herzaction und verlangsamter Athmung ein.

Der erste der genannten Versuche unterscheidet sich dadurch von den zwei anderen, dass in ihm die Ohrtemperatur direct nach der Injection absank, ohne dass ein Anstieg vorangegangen war.

Man könnte nun behaupten, der tödtliche Ausgang stehe in gar keinem Zusammenhang mit der Reizung des Peritoneums, sondern er sei vielleicht die Folge der Resorption des Reizmittels in die Blutbahn und damit die Folge einer Allgemeinwirkung auf den Körper. Um diesem Bedenken entgegenzutreten, wurden jederseits in die Hals- und Glutäalgegend 2,5 ccm einer Mischung von 1 Tropfen Crotonöl in 10 ccm sterilem Wasser subcutan gegeben (Versuch 14). Die Rectumtemperatur fiel nicht nur nicht, sondern sie stieg sogar in dem 7 Stunden dauernden Versuch von 37,9° bis 38,3° an.

In noch zwei weiteren Fällen trat infolge einer Injection ins Abdomen der Tod ein; sie unterscheiden sich aber dadurch von den drei mitgetheilten, dass in dem einen bestimmt, in dem anderen wahrscheinlich die Rectumtemperatur nach dem starken Abfall wieder anzusteigen begann.

In Versuch 19 wurden 25 ccm vom Filtrat einer 4½ Tage alten Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus injicirt; die Filtration hatte durch Absaugen durch einen Thoncylinder stattgefunden, und das Filtrat erwies sich als steril. Die Einspritzung hatte ein sofortiges Absinken der Temperatur in Ohr und Rectum zur Folge von 30,0° bis 28,2°, resp. 37,1° bis 33,8°. 20 Stunden nach der Injection trat der Tod ein; ¼ Stunde vorher betrug die Temperatur im Rectum 35,6°, war also um fast 2° wieder gestiegen. Hier kann also nicht die Reizwirkung auf's Peritoneum die einzige Todesursache gewesen sein, sondern es kam noch Vergiftung mit den Bakterientoxinen hinzu.

In dem anderen Fall, in Versuch 17, wurden 50 ccm warmes Wasser von etwa 45° Grad injicirt. Dieses erschien deshalb als Reiz-

mittel besonders geeignet, weil es erstens nicht chemisch auf die Gewebe einwirkt (noch geeigneter wäre wohl 0,9 procentige Kochsalzlösung gewesen), und weil es zweitens nur kurze Zeit reizt, da das erwärmte Wasser sicher schnell die Körpertemperatur annimmt; denn die Rectumtemperatur stieg in den Warmwasserversuchen entweder gar nicht oder höchstens 5 Minuten lang um 0,1—0,3°. In diesem Fall stieg sie von 36,9 auf 37,2°, die Ohrtemperatur von 28,7° auf 29,5°. Dann erfolgte der Abfall in 6 Stunden bis auf 35,8° und 27,7°. Wieder war der Herzschlag einige Zeit nach der Injection, die Respiration sofort beschleunigt. 2 Tage vorher war demselben Thier dieselbe Injection gemacht worden, und nach dem eingetretenen Abfall war die Temperatur wieder angestiegen. Dasselbe hat wahrscheinlich auch hier stattgefunden, umsomehr, da häufig beobachtet wurde, dass ein zum zweiten oder dritten Male applicirter Reiz viel schwächer wirkt. Dennoch starb das Thier nach 2 Tagen, ohne dass die Rectumtemperatur vorher noch einmal gemessen war. Diesmal ergab sich aber als Ursache eine Infection des Abdomens mit Bacterium coli. Ekchymosen waren im Peritoneum nicht vorhanden.

Die zwei zuletzt besprochenen Fälle stehen also wohl in keinem Widerspruch mit den ersten 3 Versuchen, in denen die Temperaturabnahme bis zum Tode andauerte.

Versuche mit schwachen Reizmitteln. — Durch schwächere Reizmittel als die bisher angeführten lässt sich gleichfalls der Abfall der Temperatur herbeiführen; einige Zeit später hebt sich diese dann aber wieder und kann zur Norm zurückkehren.

Zuerst wurden kleinere Dosen Crotonöl als 1/2 Tropfen versucht. Aber 1/8 und 1/4 Tropfen, mit Olivenöl injicirt, erwiesen sich als unwirksam, und selbst 1/2 Tropfen, der in Versuch 6 so stark gewirkt hatte, dass der Tod eintrat, machte bei einem Thier, dem 2 Tage vorher 1/8 Tropfen injicirt worden war, gar keine Veränderungen. Es lag also wohl auch hier wieder eine Art Gewöhnung des Peritoneums an den Reiz vor.

Die Versuche mit Crotonöl wurden nun aufgegeben und warmes Wasser wegen der oben genannten Vorzüge als Reizmittel verwendet.

In Versuch 15 wurden 50 ccm Wasser von ungefähr 50° injicirt. Es trat sofort der Abfall der Rectumtemperatur ein; er ging in 3 Stunden von 36,8° bis 35,9°. Im Ohr entstand zuerst ein schwacher Anstieg von 28,5° auf 28,9°, dann folgte ein schwaches Absinken auf 28,5°. Die Respirationsfrequenz nahm nach kurzer und unbedeutender Beschleunigung ab, der Herzschlag zeigte diesmal keine wesentlichen

Aenderungen. Somit gleicht also der Versuch den oben mitgetheilten mit starken Reizen. Nun folgte aber 5 Stunden nach der Injection ein Ansteigen, und 5½ Stunden danach betrug die Rectumtemperatur wieder 36,6°, die Ohrtemperatur 29,2°. Zwei Tage später stand die Rectumtemperatur dann auf 37,1°. Aehnlich gestaltete sich ein weiterer Versuch 18.

In Versuch 21 wurde ein schwacher Abfall durch Injection von nur 5 ccm einer 8½ Tage alten sterilisirten Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus erzielt. Die Sterilisirung erfolgte durch dreimaliges Erwärmen der Cultur auf 50—60° während 1 Stunde an zwei aufeinander folgenden Tagen. Es wurde deshalb nur eine so kleine Menge injicirt, weil eine heftige Reaction erwartet wurde. Denn nach Friedrich[1]) wirkt das Sterilisat einer Streptokokkencultur stärker als das Filtrat, und von dem Filtrat einer Staphylokokkencultur hatten 25 ccm im Versuch 19 zum Tod geführt. Der Abfall im Rectum ging aber in 1 Stunde nur von 37,1° bis 36,7°; dann stieg die Temperatur in einer weiteren Stunde auf 36,9°. Herzschlag und Athmung blieben unbeeinflusst.

Darauf wurde eine Reihe von 11 Versuchen mit Sodalösung gemacht. Eine 20procentige Lösung erwies sich in dem oben genannten Versuch 23 als viel zu stark. Eine 2procentige Lösung hatte umgekehrt keine oder wenigstens nur eine undeutliche Wirkung. Es wurden darum 3- und 4procentige Lösungen gewählt, die in genau derselben Weise wie Crotonöl und erwärmtes Wasser wirkten; die Versuche brauchen darum nicht eingehend beschrieben zu werden.

Besonders auffällig war der Abfall und darauffolgende Anstieg aber in Versuch 31, dessen Protokoll zur Veranschaulichung auf der folgenden Seite in Tabelle II wiedergegeben wird.

Um wiederum zu beweisen, dass nicht die Resorption des Reizmittels in die Blutbahn die Ursache für den Temperaturabfall ist, wurden in Versuch 29 20 ccm erwärmter 4procentiger Sodalösung unter die Rückenhaut gespritzt. Im Anfang trat in 8 Minuten ein Abfall von 38,7° auf 38,3° ein, auf dessen Deutung ich unten zurückkomme; dann blieb die Temperatur constant. Im Ohr stieg sie zuerst von 28,7° auf 30,4° und fiel dann wieder.

Zum selben negativen Resultat führte die Injection von 14 ccm erwärmter 4procentiger Sodalösung unter die Rückenhaut in Versuch 32. Nur fehlte hier auch der Anstieg im Ohr und der kleine Abfall im Rectum.

---

1) Beobachtungen über die Wirkung von subcutan einverleibten Streptokokken- und Saprophyten-Toxinen u. s. w. Berl. klin. Wochenschrift 1895, Nr. 49.

TABELLE II.

Zeit	Temperatur im Kasten	Temperatur im Rectum	Temperatur im Ohrlöffel	Herzschlag	Athmung	Bemerkungen
9 h. 24 m.	13,2	37,9	24,7	171	67	
9 h. 45 m.	14,0	37,6	24,4	204	64	
10 h. 10 m.	14,9	37,6	24,5	216	70	
10 h. 30 m.	15,6	37,6	24,8	216	64	
10 h. 48 m.	16,1	37,8	25,5	219	76	
11 h. 7 m.						Injection von 14 ccm 4% erwärmter Sodalösung ins l. Hypogastrium. Heftiger Befreiungsversuch.
11 h. 10 m.	17,5	37,3	30,3	180	62	
11 h. 17 m.		37,0	28,0			
11 h. 20 m.	17,7	37,1	27,4	204	68	
11 h. 30 m.	18,0	36,9	28,2	189	134	
11 h. 43 m.	18,4	36,2	26,7	202	136	
12 h. — m.	18,9	35,8	26,7	234	98	
12 h. 13 m.		36,2	27,0	240	86	
12 h. 28 m.	19,9	36,4	27,2	267	66	
12 h. 50 m.	20,4	36,7	27,3	264	64	
1 h. 10 m.	20,4	37,0	27,5	240	64	
3 h. 30 m.	16,4	38,3	26,5	252	66	

Sämmtlichen Versuchen, in denen ein schwächeres Reizmittel auf's Peritoneum gebracht wurde, ist das gemeinsam, dass, wenn das Reizmittel überhaupt wirksam war, es einen Abfall der Rectumtemperatur verursachte, dem nach einiger Zeit ein Anstieg folgte. In manchen Fällen ging dem Abfall eine ganz kurz dauernde geringe Erhöhung voraus, verursacht durch die zufällig oder absichtlich über die Körpertemperatur hinaus erwärmte Flüssigkeit. Die Ohrtemperatur stieg bis auf den Versuch 21 stets Anfangs an, meist sehr stark. Herzschlag und Respiration waren meist einige Zeit nach der Injection beschleunigt; während danach aber die Athmungsfrequenz abzunehmen pflegte, stieg umgekehrt die Herzschlagzahl weiter, und einige Male, in denen besonders darauf Acht gegeben wurde, konnte kurz nach der Injection eine Verlangsamung des Herzschlages constatirt werden, so dass sich also mit einiger Regelmässigkeit eine entgegengesetzte Veränderung von Herzschlag und Athmung durch die Injection ergiebt, bei ersterem anfängliche Verlangsamung, dann Beschleunigung, bei letzterer umgekehrt erst Beschleunigung und danach Verlangsamung mit Vertiefung.

V e r s u c h e m i t e l e k t r i s c h e r R e i z u n g. — Es wurde nun endlich noch versucht, durch elektrische Reizung dieselben Erscheinungen hervorzurufen, wie durch Injection in die Bauchhöhle. Zu dem Zweck wurde ein dünner Kupferdraht in den Catheter für's Rectum mit eingeschoben, an der Spitze des Catheters durchgestossen und oben

mit einem kleinen Knopf versehen. Der Catheter wurde dann 16—20 cm tief ins Rectum eingeführt und der Draht mit der secundären Spirale eines Inductoriums verbunden. Als 2. Elektrode diente ein gebogenes, mit Leinwand überzogenes Blech, das nach Anfeuchtung der Leinwand quer über den Bauch gelegt wurde.

Es wurde nun bei verschiedenem Rollenabstand entweder unterbrochen oder ununterbrochen 3—5 Minuten lang gereizt, und es war auffallend, wie wenig empfindlich das Thier gegen den Strom war. Selbst als 5 Minuten lang ununterbrochen bei ganz übereinander geschobenen Rollen der Strom durch's Abdomen geleitet wurde, machte das Thier keine Abwehrbewegungen. Und doch war der Strom bei einem Rollenabstand von 6 cm an der herausgenommenen Catheterspitze schon deutlich mit dem Finger zu spüren.

Eine Wirkung auf die Rectumtemperatur blieb fast ganz aus. Im Verlauf von 6 Stunden, während deren häufig gereizt wurde, sank zwar in dem einen Versuch 37 die Temperatur von 38,5° auf 37,7° ganz allmählich herab, aber dieser Abfall ist nicht zu vergleichen mit den durch Injection hervorgerufenen. Wahrscheinlich ist das negative Resultat der beiden angestellten Versuche darauf zurückzuführen, dass eine starke Reizung nur an einem ganz kleinen Bezirk des Peritoneums um die Catheterspitze herum stattfand, während entferntere Theile wegen der schnellen Ausbreitung des Stromes nur durch ganz schwache, unzureichende Schleifen desselben getroffen wurden.

Versuche mit Pleurareizung. — Zur Beantwortung der Frage, ob die Veränderungen der Körpertemperatur sich auch durch Reizung anderer seröser Häute als die des Peritoneums hervorrufen lassen, wurden nun dieselben Injectionen in die Pleura gemacht. Verwendet wurde dazu zunächst 4procentige erwärmte Sodalösung.

Eine Injection von 4 ccm (Versuch 33) erwies sich als vollkommen unwirksam. Dagegen machten 13 ccm (Versuch 34) einen typischen Abfall. Die Rectumtemperatur fiel rasch, in 35 Minuten, von 38,4° auf 36,7°, dann hob sie sich wieder und war 5½ Stunden nach der Injection auf 38,1° zurückgekehrt. Die Temperatur im Ohr war Anfangs gestiegen. Die Athmung wurde nach der Injection stark beschleunigt, der Herzschlag stark verlangsamt; beide Veränderungen gingen später zurück.

Die drei weiteren Versuche, die zunächst noch angestellt wurden, gaben weniger deutliche Resultate. In Versuch 38 wurden 22 ccm der Lösung eingespritzt. Die Rectumtemperatur fiel sehr langsam, und zwar in 5¼ Stunden von 38,6° auf 36,2°. Dann wurde der

Versuch abgebrochen; das Thier machte bei der Herausnahme aus dem Apparat durchaus keinen matten Eindruck. Die Ohrtemperatur war wiederum Anfangs angestiegen, der Herzschlag war von 240 auf 168 zurückgegangen, nur die Athmungsfrequenz blieb unverändert.

In Versuch 35, in dem 15 ccm injicirt wurden, entstand nur der geringe Abfall von 38,5° auf 37,9° in 1 Stunde. Als die Temperatur dann wieder anzusteigen begann, wurde noch eine Injection von 20 ccm in die Bauchhöhle gemacht, nach der die Temperatur auf 36,5° herabsank; endlich stieg sie allmählich wieder auf 37,1°. Zwei Tage später starb das Thier. Im Peritoneum fanden sich auf der Injectionsseite Ekchymosen und Fibrinauflagerungen, ferner ein blutig-seröses Exsudat, auf der Pleura pericardiaca dextra, gegen die sich der Strahl bei der Einspritzung gerichtet hatte, ein Extravasat neben dem anderen; die übrige Pleura war gesund.

In diesem Versuch war, wie in den übrigen, nach der Einspritzung in die Brusthöhle der Herzschlag gesunken, freilich nur von 243 auf 213; die Athemfrequenz war schwach gestiegen.

In Versuch 42 endlich war die Wirkung einer zweimaligen Einspritzung von 20 ccm sogar noch geringer; die Temperatur sank nur von 37,8° auf 37,4°.

Im Wesentlichen sind demnach die Erscheinungen bei diesen Versuchen dieselben, wie bei den schwächeren Peritonealreizungen. Nur lassen sie sich weniger sicher hervorrufen und sind auch weniger ausgeprägt. Auch sei besonders hervorgehoben, dass die geringe Menge von 4 ccm Reizflüssigkeit unwirksam war.

B. Versuche zur Erklärung des Temperaturabfalles.

Nachdem es geglückt war, auf experimentellem Wege die Abnahme der Körpertemperatur durch Reizung der serösen Häute, besonders des Peritoneums mit einiger Sicherheit herbeizuführen, kam es darauf an, für diese Erscheinung eine Erklärung zu finden.

1. Die Ohrtemperatur. — Es wurde von vornherein als wahrscheinlich angenommen, dass es sich um eine reflectorische Erweiterung der Hautgefässe und dadurch bedingte Vermehrung der Wärmeabgabe handelt. Bei gleichbleibender Strömungsgeschwindigkeit würde unter solchen Umständen das Blut in den erweiterten Hautgefässen mehr Wärme nach aussen verlieren, abgekühlt ins Körperinnere zurückkehren und secundär dessen Temperatur herabsetzen. Zur Prüfung dieser Hypothese wurde von Anfang an gleichzeitig mit der Rectumtemperatur die des Ohres in der oben angegebenen Weise gemessen, und Anfangs schien es auch, als ob der Erklärungs-

versuch gelänge. Denn fast jedesmal stieg nach einer Injection die Temperatur im Ohr sehr stark an und sank später wieder. Doch reichte andererseits für viele Versuche die Erklärung nicht aus, weil entweder die Temperatursteigerung im Ohr ausbleibt oder trotz eingetretener Steigerung die Körpertemperatur nicht sank. So fiel in Versuch 21, wie schon hervorgehoben wurde, die Ohrtemperatur sofort, ohne dass die übliche Erhöhung vorausging. Dieselbe Beobachtung wurde in dem mit dem Tode des Thieres endigenden Versuch 6, der oben mitgetheilt ist, gemacht. In anderen Fällen war die Ohrtemperatur nur unwesentlich angestiegen, wie z. B. in Versuch 17 von 28,7° auf 29,5°. Wenn dennoch im Rectum die Temperatur stark fiel, so kann dies Fallen nicht durch die wenig und nur kurze Zeit vermehrte Wärmeabgabe durch die Haut bedingt sein. Es fragt sich aber, ob auch die stärkere anfängliche Temperaturerhöhung im Ohr zur Erklärung der Abnahme im Rectum ausreicht, und da ergiebt sich als Resultat einer ganzen Anzahl von Beobachtungen, dass die Bedeutung des Anstieges im Ohr für den Abfall im Rectum nur gering ist. Dass sie nur gering sein kann, war schon wahrscheinlich wegen der Flüchtigkeit der gemessenen Erwärmung des Ohres; auch eine starke Erweiterung der Gefässe war fast stets nur kurze Zeit sichtbar. Nur durch eine dauernde Erweiterung der Hautgefässe könnte die Wärmeabgabe so stark vermehrt sein, dass dadurch die starke Abnahme im Körperinneren ihre Erklärung fände. Nun traten jedoch öfter, auch wenn das Peritoneum gar nicht gereizt wurde, gleich starke Temperatursteigerungen im Ohr ein, ohne dass sie zu einer starken Abkühlung des Inneren führten, und zwar aus den verschiedensten Gründen:

In Versuch 10 ergab sich um 10 h 55 m eine Ohrtemperatur von 29,5°, um 11 Uhr musste die abgerutschte Herzpelotte reponirt werden, um 11 h 5 m wurde Erweiterung der Ohrgefässe constatirt und um 11 h 10 m eine Ohrtemperatur von 35,3° gemessen; um 11 h 50 m war sie wieder auf 29,9° gesunken. Die Rectumtemperatur war in dieser Zeit um 11 h 7 m 37,9°, um 11 h 13 m 37,8°, um 11 h 35 m 37,9°, und auf dieser Höhe blieb sie. Der kleine Abfall von 37,9° auf 37,8° kann freilich mit der Erweiterung der Ohrgefässe im Zusammenhang stehen. Denn Heidenhain[1]) hat nachgewiesen, dass bei Reizung sensibler Nerven die Rectumtemperatur um einige Zehntel sinkt, und dass sich die Haut gleichzeitig erwärmt. Solch

1) Ueber bisher unbeachtete Einwirkungen des Nervensystems auf die Körpertemperatur und den Kreislauf. Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. III S. 504.

ein kleiner Abfall von 38,7° auf 38,3° kam, wie schon erwähnt, z. B. auch in Versuch 29 nach subcutaner Injection von 20 ccm vierprocentiger Sodalösung vor.

In Versuch 11 betrug um 11 h 50 m die Ohrtemperatur 29,2°, um 11 h 55 m wurden 6 ccm Olivenöl mit 1/4 Tropfen Crotonöl in die Bauchhöhle injicirt, um 12 h 2 m wurden im Ohr 35,6° gemessen, um 12 h 41 m noch 33,7°,. Die Rectumtemperatur blieb constant 37,3°.

In Versuch 26 handelte es sich um ein sehr unruhiges Thier, das oft plötzlich zusammenzuckte. Um 12 h 40 m hatte es eine Ohrtemperatur von 28,1°, 1 h 30 m 37,6° und 2 h 58 m wieder 28,2°. Zu denselben Zeitpunkten hatte es Rectumtemperaturen von 38,5°, 38,6° und 38,5°.

Es geht aus diesen Beispielen also deutlich hervor, dass die Steigerung der Ohrtemperatur, die bei allen möglichen Veranlassungen eintritt, gewiss nicht die Ursache für den tiefen Abfall der Rectumtemperatur sein kann. Es kommen zwar Fälle vor, in denen die Erweiterung der Hautgefässe vollkommen als Bedingung eines solchen Absinkens ausreicht, wie in den Experimenten von W. Rosenthal (l. c.) mit Amylnitrit und Antipyrin; hier handelte es sich aber um eine länger andauernde Erweiterung im Gegensatz zu meinen Versuchen.

2. Der Blutdruck. — Nachdem dieser Erklärungsversuch für den Abfall der Körpertemperatur missglückt war, suchte ich zunächst festzustellen, ob überhaupt die Erweiterung eines Gefässbezirkes zur Deutung herangezogen werden dürfte. Zu diesem Zweck wurde in der nächsten Versuchsreihe der Blutdruck während und nach einer Injection in die Bauch- oder Brusthöhle gemessen.

Zur Injection wurde theils fünfprocentige Sodalösung, theils wiederum mit Olivenöl verdünntes Crotonöl verwendet. Bei den Peritonealreizungen sank nun ausnahmslos der Blutdruck dann, wenn die Injection wirklich in die Bauchhöhle hinein erfolgte und nicht, wie es mehrmals mit einer zu dünnen und zu spitzen Canüle passirte, nach der Perforation der Darmwand in eine Darmschlinge hinein. Dann blieb natürlich der Blutdruck unverändert — wieder ein Beweis, dass die Erscheinungen nicht durch Resorption und Allgemeinwirkung des Reizmittels hervorgerufen wurden. Meist ging dem Abfall des Blutdruckes eine kurz dauernde Steigerung voraus, manchmal auch ein besonders tiefer Abfall, der erst wieder sich ausglich, bevor das länger andauernde Sinken eintrat. Mehrmals erholte sich das Thier wieder; der Anfangs rapid gesunkene Druck erhielt sich einige Zeit auf der erreichten Höhe und stieg danach allmählich wieder an. Die Temperatur im Rectum sank wie früher bei den

Einspritzungen in die Bauchhöhle, meist jedoch weniger stark. Doch war das erklärlich. Es wurde bei den Blutdruckversuchen die Temperaturmessung nicht auf thermoelektrischem Wege vorgenommen, sondern mittelst eines Thermometers, das aber wegen seiner Starrheit selten so weit ins Rectum eingeführt werden konnte, wie der elastische Catheter. Die Quecksilberkuppe ragte meist gerade nur über das kleine Becken hinaus, die gemessene Temperatur ist darum auch weniger die des S romanum wie in den früheren Versuchen, als die des von Muskeln umgebenen Enddarmes. Die Veränderungen von Herzschlag und Athmung waren dieselben wie früher; die Injection verursachte zuerst eine Beschleunigung der Athemzüge und eine Verlangsamung des Herzschlages, nach kurzer Zeit kehrte sich dann das Verhältniss um, die Athmung wurde immer ruhiger und tiefer, der Herzschlag immer frequenter.

Als Beispiel eines Blutdruckversuches sei das Protokoll vom Versuch 52 wiedergegeben:

Das Thier wird in Rückenlage auf dem üblichen Kaninchenbrett befestigt und in die freigelegte Carotis für die Blutdruckmessung eine Glascanüle eingebunden. Darauf wird das Thier in normaler Hockstellung auf das oben beschriebene Brett gesetzt und der Versuch begonnen. Die Blutdruckcurve wird mit dem Ludwig'schen Kymographion aufgezeichnet.

Tabelle III.

Zeit	Rectumtemperatur	Blutdruck in mm Hg	Herzschlag	Athmung	Bemerkungen
3 h. 11 m.		150			
3 h. 13 m.	39,2	154			
3 h. 14 m.	39,2	148			Injection von 25 ccm 5% erwärmter Sodalösung ins linke Hypgastrium. Thier schreit und zuckt heftig.
3 h. 15 m.		70			
3 h. 16 m.	39,0	154			
3 h. 17 m.		144			
3 h. 19 m.	38,9	150			
3 h. 20 m.		130	204	108	
3 h. 22 m.	38,6	116			
3 h. 23 m.		114		132	
3 h. 25 m.		100	207		
3 h. 28 m.	38,6	98			
3 h. 33 m.	38,5	96		102	
3 h. 37 m.	38,5	106			
3 h. 41 m.		102	240	87	
3 h. 45 m.		118			
3 h. 48 m.		114		92	
3 h. 55 m.	38,2	119	258	72	
4 h. 13 m.	38,2	122			

Thier wird durch Verblutenlassen getödtet. In der Bauchhöhle findet sich reichlich klare, alkalische Flüssigkeit. Die Darmschlingen sind ziemlich blass (infolge der Verblutung).

Bei den Versuchen, in denen in die Pleura injicirt wurde, sank der Blutdruck auch nicht annähernd mit solcher Regelmässigkeit wie bei den Peritonealreizungen. Es wurde schon hervorgehoben, dass auch die Temperaturveränderungen sich weniger leicht und weniger deutlich von der Brusthöhle aus einleiten lassen, doch kamen jetzt Versuche vor, in denen überhaupt keine Reaction auf die Einspritzung eintrat, in denen weder der Blutdruck, noch die mit dem einfachen Thermometer gemessene Temperatur sank. Doch scheint es, als ob sich das verschiedene Verhalten durch eine Beziehung zur injicirten Flüssigkeitsmenge erklären lässt. In drei Versuchen (56, 58, 61) wurde Sodalösung zur Reizung benutzt, zweimal 15 ccm, einmal 10 ccm; jedesmal sank der Blutdruck. In zwei weiteren Versuchen (83, 84) kam aber mit Olivenöl verdünntes Crotonöl in Anwendung, und zwar 2,5 und 3 ccm Olivenöl, die 2 und 3 Tropfen Crotonöl enthielten, und in beiden erfuhr der Blutdruck keinerlei Veränderung. Ich glaube nicht, dass dies abweichende Verhalten auf die Anwendung des Crotonöles, das bei den Peritonealreizungen so prompt gewirkt hatte, zu beziehen ist. Vielmehr scheint es mir, als ob die Flüssigkeitsmenge, unabhängig von dem Reizmittel, das sie gelöst enthält, eine Rolle spielt, indem ein grösseres Quantum einmal direct durch Druck auf's Herz dessen Leistungsfähigkeit vermindert und den Blutdruck herabsetzt, zweitens durch Compression der einen Lunge das rechte Herz in vermehrtem Maasse in Anspruch nimmt oder wirklich schwächt und drittens den Druck im Thorax erhöht und damit dessen aspirirende Wirkung auf das Bauchvenenblut herabsetzt. Dafür spricht auch der negative Ausfall des früher erwähnten Versuches 33, in dem nur 4 ccm vierprocentiger Sodalösung in die Brusthöhle injicirt wurden. Leider hatte ich keine Gelegenheit mehr, mich durch Injection von 0,9 procentiger Kochsalzlösung in verschiedener Menge von der Richtigkeit meiner Ansicht zu überzeugen. Schliesslich sei noch bemerkt, dass in sämmtlichen Versuchen über die Blutdruckveränderungen bei der Pleurareizung bis auf eine die mit dem Thermometer gemessene Rectumtemperatur nicht sank. Auf die Besprechung dieser Thatsache komme ich erst später.

3. Die Hyperämie der Bauchorgane. — Durch die eben besprochene Versuchsreihe war also bewiesen, dass mit Sicherheit der Blutdruck bei Reizung des Peritoneums sinkt, weniger sicher auch bei Einspritzungen in die Brusthöhle. Damit erfuhr die

Annahme der Erweiterung eines Gefässbezirkes durch die Injection eine starke Stütze, und da eine Erweiterung in der Peripherie nicht hatte nachgewiesen werden können, so lag es nahe, nun an eine Erweiterung in der Bauchhöhle zu denken. Leider gelang es nicht, dieselbe durch ein Fenster in den Bauchdecken direct zu beobachten. Es wurde zwar der Versuch gemacht, indem ein mit einem Korkring eingefasstes Uhrglas in die durchtrennte Bauchwand eingenäht wurde, aber das den Darmschlingen aufliegende Glas reizte offenbar schon an und für sich so stark zur Hyperämie, dass die darauf folgende Injection diese auch nicht mehr vermehren konnte. Indirecte Anhaltspunkte für eine durch die Einspritzung verursachte Blutfülle der Baucheingeweide sind jedoch vorhanden. Einmal wurde bei den meisten Sectionen eine starke Injection sämmtlicher Darmschlingen gefunden, ausserdem waren die grösseren Venen oft strotzend gefüllt. Nur ein Versuch (84) war dadurch interessant, dass bei der Section sämmtliche Darmschlingen ganz blass, fast weiss gefunden wurden. Dem Thier waren in Absätzen im Ganzen 9 Tropfen Crotonöl in Olivenöl in die Bauchhöhle injicirt. Die colossal heftige Reizung hatte offenbar eine starke Contraction aller Bauchgefässe zur Folge gehabt; darum sank auch der Blutdruck nicht, wohl aber die Rectumtemperatur in schwachem Maasse infolge der Anämie der sämmtlichen Eingeweide.

Zweitens traten, wenn die Baucheingeweide hyperämisch gemacht wurden, dieselben Veränderungen am Thier ein wie bei den Einspritzungen. Also liess sich ein causaler Zusammenhang zwischen den beiden Vorgängen annehmen. Die Hyperämie wurde erzielt durch Durchschneidung der beiden Splanchnici. Die Durchschneidung vom Rücken aus wäre natürlich am zweckentsprechendsten gewesen, weil dabei die Eröffnung der Bauchhöhle und die damit verbundene Abkühlung der Bauchorgane vermieden worden wäre. Da die Splanchnici beim Kaninchen aber wegen ihres Verlaufes auf den Processus transversi der Lendenwirbel kaum mit einiger Sicherheit von hinten her extraperitoneal durchschnitten werden können, so wurde die Bauchhöhle in der Linea alba eröffnet, darauf das in Rückenlage aufgebundene Thier mit dem Brett senkrecht gehalten, so dass die Darmschlingen und die etwa in der Bauchhöhle vorhandene Flüssigkeit nicht leicht aus der Wunde hervorstürzen konnten, dann links der Magen, rechts die Leber nach oben und medial gedrängt und jederseits der Splanchnicus oberhalb der Nebenniere mit einem Messer durchschnitten. Sobald das geschah, schoss das Blut gleichsam in die Gefässe hinein. Die Bauchwunde wurde dann möglichst rasch

geschlossen. Da die Operation sich in wenigen Minuten ausführen lässt, und die Versuche ausserdem im Hochsommer bei sehr warmem Wetter vorgenommen wurden, so konnte die Abkühlung der Bauchorgane nur sehr geringfügig sein. Zwei Stunden nach der Operation wurde dann der Blutdruck gemessen. Derselbe war im Vergleich zu den sonst gefundenen Höhen von 130—170 mm nur gering; in Versuch 71 betrug er 66 mm, in Versuch 73 121 mm. Auch die Rectumtemperatur war in beiden Versuchen innerhalb der zwei Stunden gesunken. Es hatten sich also dieselben Veränderungen nach der Splanchnicusdurchschneidung abgespielt, wie sie durch die Peritonealreizungen hervorgerufen waren.

4. Die Temperatur der Bauchhöhle und der Bauchwand. — Durch diese verschiedenen Versuche erhält die Annahme einer Blutfülle in den Eingeweiden infolge der Peritonealreizung einige Berechtigung, obgleich der directe Beweis nicht geführt werden konnte. Wie ist nun mit diesem Vorgange das Sinken der Rectumtemperatur zu vereinbaren? Sollte man nicht umgekehrt ein Steigen der Temperatur infolge der grösseren Blutfülle erwarten? In der That ist mit Bestimmtheit anzunehmen, dass, sobald die Hyperämie entsteht, in denjenigen Theilen der Bauchorgane, deren Temperatur unter der des Körperinnern liegt, d. h. in den durch ihre periphere Lage der Abkühlung ausgesetzten Theilen die Temperatur steigt. Und diese Steigerung nachzuweisen, war meine nächste Aufgabe.

Bei den dazu bestimmten Versuchen kam wieder die thermoelektrische Messmethode zur Anwendung. Die eine Löthstelle wurde wieder innerhalb des englischen Catheters ins Rectum eingeschoben. Eine zweite Löthstelle wurde in folgender Weise befestigt: die Bauchhaut wurde seitlich und unten mit der oberflächlichen Fascie durchschnitten, darauf die Löthstelle zwischen Musculatur und Haut tief eingeschoben und schliesslich die Hautwunde über der Löthstelle genäht. Zur Anbringung einer dritten Löthstelle direct an den Eingeweiden wurde endlich die Bauchwand in der Linea alba vollständig in ganz geringer Ausdehnung durchtrennt, durch das Loch ein weicher dünner Gummischlauch 3—4 cm weit in die Bauchhöhle gesteckt, in der Wunde festgenäht und endlich durch den Schlauch die Löthstelle so weit eingeführt, dass ihre Spitze nicht aus dem Schlauchende frei in die Bauchhöhle ragen konnte; eine Verletzung der Därme war so mit Sicherheit zu vermeiden.

Es sei, bevor ich den Verlauf der Versuche schildere, gleich vorweggenommen, dass die erwartete Erwärmung an den der Bauchwand anliegenden Darmschlingen nicht mit Sicherheit constatirt

werden konnte. Nur bei einem der drei Versuche (95), in denen neben der Bauchwandtemperatur auch die Bauchhöhlentemperatur gemessen wurde, habe ich wahrscheinlich einen Anstieg beobachtet. Ich versuchte es unmittelbar nach der Injection des Crotonöls, den Thermostrom zu compensiren, und fand einen stärkeren Strom als vor der Injection. Die Schwankung war aber so vorübergehend, dass ich zu einer sicheren Ablesung der Stärke nicht kam. In allen drei Versuchen veränderten sich indessen übereinstimmend Rectum- und Bauchhöhlentemperatur in der Art, dass die Temperaturdifferenz zwischen ihnen sich verminderte; das bedeutet doch, dass im Vergleich zum Rectum die Bauchhöhlentemperatur an den der Bauchwand anliegenden Darmschlingen stieg oder umgekehrt die Rectumtemperatur im Vergleich zu der der Bauchhöhle sank. Ein Beispiel wird den Vorgang am klarsten machen: In Versuch 88 war der Gummischlauch ziemlich tief in die Bauchhöhle eingelegt worden und ragte auch ziemlich weit nach aussen hervor. Nun suchte das kleine, sehr lebhafte Thier sich häufig durch heftige Bewegungen von dem Brett zu befreien. Dabei wurde das aussen liegende Schlauchende hin und her geschoben und reizte durch die Hebelbewegungen vermuthlich ziemlich heftig Peritoneum und Darmschlingen. Die Folge war, dass vom Beginn des Versuches ab die Körpertemperatur, ohne dass eine Einspritzung gemacht war, unaufhörlich sank, und zwar in folgender Weise: innerhalb von 91 Minuten sank die Temperatur im Rectum von 36,8° auf 34,9°, in der Bauchhöhle nahe der Bauchwand von 36,4° auf 35,0°, im Rectum also um 1,9°, in der Bauchhöhle blos um 1,4°. Ueberdies steht schliesslich die Bauchhöhlentemperatur, die zu Beginn des Versuches 0,4° niedriger als die Rectumtemperatur gewesen war, sogar 0,1° höher als diese. Wie ist es da zu erklären, dass die Erwärmung in der Nähe der Bauchwand, die doch sehr wahrscheinlich eintritt, so flüchtig ist, dass sie nicht ein einziges Mal mit Sicherheit constatirt werden konnte? Vielleicht sind die Resultate der Bauchwandmessungen ausreichend zur Aufklärung. Diese ergaben nämlich, dass sofort nach der Injection die Temperatur sinkt, und zwar jedesmal rascher als im Rectum und im Ganzen auch stärker. In Versuch 94 z. B. fiel die Rectumtemperatur nach der Injection in 62 Minuten von 37,3° auf 36,2°, also um 1,1°, die Bauchwandtemperatur von 35,8° auf 34,5°, also um 1,3°. Während aber in den ersten 10 Minuten die Rectumtemperatur überhaupt nicht fiel, sank sie schon in der Bauchwand um 0,6°; in den nächsten 9 Minuten stieg sie darauf wieder in der Bauchwand um 0,2° und sank nun endgiltig und langsam immer

weiter herab. Dies anfängliche rasche Sinken wurde jedesmal, das nachträgliche geringe Steigen noch in einem zweiten Fall beobachtet. In einem Versuch (97) wurde auch die Temperatur unter der Rückenhaut gemessen und dort ebenfalls ein Sinken constatirt.

Wie sind nun diese Vorgänge zu deuten? Wahrscheinlich ist der Verlauf der ganzen Veränderungen folgender: Infolge der Einspritzung eines reizenden Stoffes in die Bauchhöhle sinkt der Blutdruck und füllen sich die Bauchorgane unter Gefässerweiterung mit Blut. Wegen des geringen Blutdruckes und des mangelnden Tonus der Bauchgefässe einerseits und wegen des Zusammenflusses des Reizmittels in den unteren Bauchpartien andererseits sammelt sich das Blut hauptsächlich in den unteren der Bauchwand anliegenden Organen, während es aus den dorsalen Partien abfliesst. Da in den erweiterten Bauchgefässen sehr viel Blut Platz hat, so werden andere Organe, unter ihnen die Haut, secundär anämisch und kühl. Sobald das Blut in den Eingeweiden sich ansammelt, steigt dort die Temperatur; die Steigerung wird aber rasch compensirt durch die starke Abkühlung der anliegenden Bauchwand, und nun verliert das Thier allmählich aus dem langsam in den weiten Gefässen strömenden Blut durch die Bauchwand an Wärme. Das abgekühlte Blut fliesst ins Herz und setzt allmählich die Temperatur im ganzen Thier herab.

Mit der Aufstellung dieser Theorie ergaben sich gleichzeitig einige Fragen. Erstens ist es wünschenswerth, zu erfahren, in welchem Zusammenhang das Sinken des Blutdruckes und die Erweiterung der Bauchgefässe steht. Denn jeder der beiden Vorgänge kann der primäre sein. Zweitens: da der Schwerkraft in der Theorie ein Einfluss auf die Vertheilung des Blutes wie des Reizmittels in der Bauchhöhle zugeschrieben wird, so müssen Untersuchungen darüber angestellt werden, ob Veränderungen in der Lage des Thieres auch Veränderungen in den beschriebenen Vorgängen verursachen.

5. Die Wirkung von Lageveränderungen des Thieres. — Die zweite Frage soll zuerst beantwortet werden. Ihre Lösung wurde in der Weise versucht, dass das Thier, so wie es auf dem Brett befestigt war, einfach umgedreht wurde, so dass es mit Kopf und Rücken nach unten hing. Leider konnte nicht mehr eine genügende Anzahl von Versuchen angestellt werden, um die erwarteten Abweichungen vom gewöhnlichen Verhalten mit vollkommener Sicher-

heit feststellen zu können. Nach der Theorie war zu erwarten, dass unter den hergestellten Bedingungen einmal das Reizmittel besonders an den dorsalen Darmpartien, also in der Gegend des S romanum wirken und eine Hyperämie erzeugen würde, dass zweitens das infolge der Blutdrucksenkung und Gefässerweiterung im Abdomen stagnirende Blut ebenfalls in den dorsal gelegenen Eingeweiden sich ansammeln wird, während die ventralen jetzt höchst gelegenen Darmschlingen zum Mindesten nicht erheblich an Blutgehalt zunehmen könnten. Die Folge musste eine verminderte Abkühlung des Rectums sein. Die drei Versuchsergebnisse stimmen nun in der That mit der Theorie überein. Im Versuch 80 blieb die mit dem gewöhnlichen Thermometer gemessene Rectumtemperatur bei 39,8° constant stehen, während der Blutdruck durch die Injection in die Bauchhöhle von 138 mm in einer halben Stunde auf 14 mm sank. Im Versuch 77 fiel die Temperatur im Rectum des hängenden Thieres in den ersten 12 Minuten nach der Injection nur von 40,2° auf 40,1°, der Blutdruck dagegen schon um 22 mm; darauf wurde das Thier in seine normale Haltung zurückgebracht, die Temperatur sank nun in weiteren 15 Minuten auf 39,8°, der Blutdruck um 4 mm. Eine zweite Injection in die Bauchhöhle brachte endlich Blutdruck und Rectumtemperatur vollends zum starken Abfall. Dieser Versuch ist aber wegen der kurzen Zeit, in der das Thier aufgehängt war, nicht sehr beweisend. In dem dritten Versuch (97) fiel die Rectumtemperatur, die diesmal thermoelektrisch gemessen wurde, in 25 Minuten nur um 0,2°. In diesem Versuch war bei der Section die Verschiedenheit im Blutgehalte der dorsalen und ventralen Darmschlingen sehr auffällig.[1])

6. Die Beziehungen zwischen Hyperämie der Bauchorgane und Blutdrucksenkung. — Ich komme nun zu der ersten Frage zurück, in welcher Hinsicht zwischen dem Sinken des Blutdruckes und der Erweiterung der Bauchgefässe ein ursächlicher Zu-

---

1) Erst während des Druckes dieser Arbeit wurde ich durch ein Referat im Centralblatt für Physiologie 1897, Heft XIV auf die Arbeiten von Hill aufmerksam gemacht: Hill, The influence of the force of gravity on the circulation of the blood. Part I. Journal of physiology. 1895, Bd. XVIII und Hill u. Barnard, Part II. Journal of Physiol. 1897, Bd. XXI. In ihnen erfolgt u. A. der Nachweis, dass der Blutdruck in der Carotis von Katze, Hund und Kaninchen stets erheblich sinkt, sowie die Thiere in eine verticale Lage, mit den Füssen nach unten gebracht werden. Es genügen dann nachweislich nicht mehr die beiden Hauptmomente für den Blutstrom in den Bauchvenen, die Athembewegungen der Thorax- und Bauchmuskeln und der Tonus der Bauchgefässe, um dem Herzen das zur Erhaltung des Blutdruckes nöthige Blutquantum zu liefern.

sammenhang besteht. Ich glaube, darauf folgende Antwort geben zu dürfen: es kommen bei der Erweiterung der Bauchgefässe zwei Momente in Betracht; erstens wirkt das Reizmittel direct erweiternd wohl durch Lähmung der Gefässmuskeln, zweitens indirect durch Herabsetzung des Blutdruckes. Diese Herabsetzung geschieht bei den Einspritzungen in die Pleura, wie schon früher auseinandergesetzt wurde, wahrscheinlich durch unmittelbare Beeinträchtigung der Herz- und Thoraxaction durch die Flüssigkeit, bei den Einspritzungen in die Bauchhöhle geschieht sie aber reflectorisch und, wie ich vermuthe, auf dem Wege des Splanchnicus und Vagus. Die Abkühlung des Thieres wird am deutlichsten, wenn beide Momente gleichzeitig wirken; dieser Fall tritt ein bei den gewöhnlichen Injectionen in die Bauchhöhle. Dabei offenbart sich der Reflex auf den Vagus dadurch, dass, wie auch schon früher betont wurde, in weitaus den meisten Versuchen sofort nach der Injection der Herzschlag sich verlangsamt, die Athmung sich umgekehrt beschleunigt. (Die spätere Verlangsamung und Vertiefung der Athmung, die durch Anämie der Medulla oblongata zu erklären ist, bildet eine Compensation des Verlustes des Bauchgefässtonus.) Ein Moment wirkt dagegen blos bei den Injectionen von 10—15 ccm Sodalösung in die Brusthöhle, nämlich die Herabsetzung des Blutdruckes; da aber die Brusthöhlen der verschiedenen Thiere verschieden voluminös und wahrscheinlich auch die Herzen verschieden widerstandskräftig sind, so wird es verständlich, warum die Resultate bei diesen Versuchen so unsicher sind, und warum bei Eintritt des Temperaturabfalles dieser nicht so hochgradig wird wie nach Bauchhöhleninjectionen. Ein Moment wirkt auch blos dann, wenn nach der doppelseitigen Splanchnicus- oder Vagusdurchschneidung noch eingespritzt wird, nämlich nur die directe Gefässerweiterung. Auch solche Versuche wurden angestellt. Bei sämmtlichen sank alsbald der schon vorher gefallene Blutdruck noch weiter; aber weder dann, wenn die Splanchnici einige Tage oder erst zwei Stunden vor der Einspritzung durchschnitten waren, war, mit dem Thermometer gemessen, ein Temperaturabfall im Rectum zu bemerken. Offenbar waren schon vor dem Eintritt der Reizung die ventralen Darmschlingen so hyperämisch, dass nur noch in den mehr dorsal gelegenen, die der Abkühlung durch die Bauchdecken nicht mehr ausgesetzt waren, für das sich stauende Blut Platz war. Der der Gefässerweiterung entsprechende Temperaturabfall hatte sich aber bereits völlig oder doch annähernd vollzogen, und das Thier sich in seiner Wärmeregulation so weit den neuen Bedingungen angepasst, dass in fast allen Versuchen in der Tem-

peratur bereits Constanz eingetreten war, als die Injection erfolgte. Nur bei einem Versuch, bei dem die Messung auf thermoelektrischem Wege geschah (Vers. 93), wurde doch noch ein schwaches Sinken, schwächer als gewöhnlich (um 0,8° in 53 Minuten) beobachtet.

Zweimal, in Versuch 81 und 82, wurde statt der Splanchnici das Rückenmark durchschnitten, um die Eröffnung der Bauchhöhle zu vermeiden. Die Durchschneidung geschah in der Höhe des 6. Brustwirbels; da die Splanchnici ihre Fasern aus den Wurzeln des 3.—12. Brust- und 1. Lendennerven beziehen, so wird ihre Wirkung jedenfalls bei einer Durchschneidung des Rückenmarkes in dieser Höhe fast gänzlich mit aufgehoben. Freilich hat diese Methode den grossen Nachtheil, dass gleichzeitig die Gefässnerven für das ganze Hinterthier mit durchschnitten werden, so dass die Blutdrucksenkung und der Temperaturabfall, die der Durchschneidung unmittelbar folgen, bei Weitem nicht in ihrer ganzen Grösse auf die Erweiterung der Bauchgefässe zu beziehen sind, sondern vielmehr auf die Erweiterung der Hautgefässe und die vermehrte Wärmeabgabe durch diese.[1])

Immerhin ist es interessant zu bemerken, dass trotz der Rückenmarksdurchschneidung der Blutdruck doch noch tiefer sank, als in dem einen Fall 1 Stunde, in dem anderen 6 Stunden später eine Injection in die Bauchhöhle gemacht wurde. Das weitere Sinken ging beide Male so rapide vor sich, dass kurz nach der Injection das Thier zu Grunde ging. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass zuerst das Rückenmark zwischen den Schulterblättern durch Abtragung des 6. Processus spinosus und der Processus transversi freigelegt, darauf die Carotiscanüle eingebunden und nun das Thier auf's Kaninchenbrett gesetzt wurde. Bei dem einen Versuch (82) war das Thier nach der Wirbelsäulenoperation auf beiden hinteren Extremitäten gelähmt, obgleich das Rückenmark noch nicht durchschnitten war. Vielleicht hatte es durch einen Bluterguss, der während der Operation erfolgte, eine Schädigung erfahren; doch reagirte das Thier auf Kneifen des Schwanzes mit Bewegungen der vorderen Extremitäten, die erst ausblieben, als dann im Versuch das Mark durchschnitten war. Das Protokoll von Versuch 81 gebe ich in der Tabelle IV wieder.

---

1) Die bedeutende Vermehrung der Wärmeabgabe nach Rückenmarksdurchschneidungen ist calorimetrisch durch Langlois nachgewiesen worden. Siehe Archives de physiologie normale et pathologique Bd. XXVI, p. 343, 1894.

Tabelle IV.

9 h. 30 m. Das Rückenmark wird in der Höhe des 6. Brustwirbels freigelegt.

Zeit	Rectum-tempe-ratur	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
10 h. 16 m.	38,9	130	
10 h. 20 m.		124	
10 h. 35 m.	38,4	136	
10 h. 38 m.		142	Durchschneidung des blossgelegten Rückenmarkes.
10 h. 39 m.		170	Es entsteht ein Gerinnsel in der Carotiscanüle, das beseitigt wird.
10 h. 40 m.	38,4		
10 h. 46 m.	38,0	112	
10 h. 50 m.		108	
10 h. 56 m.	37,8	102	
11 h. 2 m.	37,5	100	
11 h. 6 m.	37,4	104	
11 h. 12 m.	37,2	102	
Thier wird abgebunden. Beide hinteren Extremitäten sind gelähmt. Nachmittags Fortsetzung.			
4 h. 17 m.	35,6	116	
4 h. 20 m.		114	Injection von 25 ccm 4% erwärmter Sodalösung ins r. Hypogastrium. Thier zittert.
4 h. 21 m.		138	
4 h. 23 m.	35,6	134	
4 h. 25 m.		126	
4 h. 28 m.	35,8	92	
4 h. 31 m.	35,8	60	
4 h. 32 m.		36	
4 h. 33 m.		16	Thier stirbt.

Section: In der Bauchhöhle viel klare, helle Flüssigkeit. Keine Blutung.

Ganz entsprechend gestaltete sich der Versuch 82.

Noch ein Punkt sei kurz bemerkt: Während bei den meisten Versuchen die Thiere die Bauchhöhleninjection gut überstanden, in einigen Fällen der Blutdruck sogar nach einiger Zeit wieder anstieg, starben die Thiere, bei denen die Splanchnici oder das Rückenmark vorher durchschnitten waren, unter stetem Sinken des Blutdruckes. Das ist wohl damit zu erklären, dass bei diesen Thieren der vasoconstrictorische Einfluss, der die eingetretene Erschlaffung der Gefässmusculatur allmählich noch wieder rückgängig machen könnte, fortfällt und nun das Herz immer mehr Blut in die widerstandslos sich dehnenden Bauchgefässe hineintreibt, bis der Blutdruck in ihm fast auf Null herabgesetzt ist. Ist indessen schon einige Zeit seit der Splanchnicusdurchschneidung verflossen, so gewinnen die Bauchgefässe trotz ihrer Unabhängigkeit von Rückenmarkseinflüssen ihren Tonus wieder, und nun führt eine Injection in die Bauchhöhle nicht

so leicht zum Tode, wie in den Fällen, wo der Durchschneidung die Injection alsbald folgte. (Das sind also Erscheinungen, ähnlich denen, wie sie Goltz und Ewald am rückenmarkslosen Hund beobachteten.[1]) In Versuch 69 wurden die Splanchnici 6 Tage vor der Einspritzung durchschnitten; der Blutdruck sank danach zwar auch noch, hielt sich dann aber längere Zeit auf dem erreichten tiefen Stand. In Versuch 68 waren die Splanchnici erst 2 Tage vorher durchschnitten; hier führte die Injection, wie in allen anderen Versuchen, rasch zum Tode.

Zur Illustration der verschiedenen hervorgehobenen Punkte sei das Protokoll beider Versuche im Folgenden wiedergegeben:

Versuch 68: Am 23. Juni 1897 wurden vormittags in Aethernarkose dem Thier beide Splanchnici durchschnitten; 10 h 18 m, kurz vor der Operation, war die Rectumtemperatur 40,0°, um 10 h 40 m, nach Vernähen der Bauchwunde, 38,6°.

Am 24. Juni 8 Uhr morgens: Rectumtemperatur 40,0°.

Am 25. Juni Blutdruckmessung.

Tabelle V.

Zeit	Rectumtemperatur	Blutdruck in mm Hg	Herzschlag	Athmung	Bemerkungen
9 h. 20 m.			240	159	Ohrgefässe weit.
10 h. 5 m.	40,3	88			
10 h. 7 m.		92			
10 h. 8 m.		102			
10 h. 9 m.		100			Injection von 25 ccm 5% erwärmter Sodalösung ins linke Hypogastrium. Thier zuckt.
10 h. 10 m.		112			
10 h. 11 m.	40,3	106		244	
10 h. 13 m.		102			
10 h. 14 m.		96	207		
10 h. 16 m.		86	264	210	
10 h. 18 m.		78			
10 h. 22 m.	40,3	68	249	120	
10 h. 26 m.		54		93	
10 h. 30 m.	40,3	44	255		
10 h. 34 m.		36			
10 h. 39 m.		34	267	80	
10 h. 45 m.	40,3	34			Ohrgefässe mittelweit.
10 h. 51 m.		30		54	Thier zuckt und röchelt. Ohrfässe eng, Athmung schwach u. unregelmässig. — Ohrgefässe sehr eng.
10 h. 56 m.		24		36	
10 h. 58 m.		20	249		
10 h. 59 m.		16			
11 h. — m.					Thier stirbt.

1) Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Archiv f. die ges. Physiologie Bd. LXIII, S. 362, 1896.

Section: Die Bauchwunde ist in normaler Heilung begriffen. Coecum und Netz sind mit dem Peritoneum verklebt, das Netz ödematös durchtränkt. Auf dem Coecum und Peritoneum in der Umgebung der Wunde kleine Ekchymosen. In der Bauchhöhle klare, stark alkalische Flüssigkeit. Alle Darmschlingen stark injicirt, die Dünndarmschlingen zum grossen Theil blauroth gefärbt. Der linke N. splanchnicus ist durchschnitten; der rechte gar nicht mehr aufzufinden (wohl durch Verzerrung bei der Operation).

Versuch 69: Am 24. Juni Vormittags Durchschneidung der Splanchnici. 10 h 30 m, vor der Operation, Rectumtemperatur 38,6°, 10 h 52 m, nach der Operation, 38,0°. Das Thier läuft gleich danach umher.

30. Juni. Das Thier ist vollkommen munter. Blutdruckmessung.

TABELLE VI.

Zeit	Rectum-tempe-ratur	Blutdruck in mm Hg	Herz-schlag	Athmung	Bemerkungen
9 h. 55 m.	39,9	124	168	56	Ohrgefäss weit.
9 h. 57 m.		124			
9 h. 58 m.		132			Injection von 25 ccm 5% erwärmter Sodalösung ins linke Hypogastrium. Thier zuckt leicht.
9 h. 59 m.		132			
10 h. — m.		122		99	
10 h. 1 m.	39,8	130			
10 h. 3 m.		112	240		
10 h. 5 m.		86		174	Ohrgefässe sehr weit.
10 h. 7 m.	39,8	58			
10 h. 11 m.	39,8	50			
10 h. 16 m.		40		126	
10 h. 20 m.		36		96	Ohrgefässe sehr eng. Thier zuckt häufig.
10 h. 22 m.	39,8	32	270		
10 h. 24 m.		38			
10 h. 31 m.	39,8	34	297	57	
10 h. 41 m.	39,8	36		69	
10 h. 51 m.		36			
10 h. 58 m.	39,8	36	267	66	Ohrgefässe eng.
11 h. 1 m.		36			

Thier wird durch Aether getödtet.

Section: Wunde gut in Heilung. In der Bauchhöhle reichlich klare, röthliche, alkalische Flüssigkeit. Eingeweide mässig blutreich. Auf einzelnen Dünndarmschlingen Blutpunkte. Beide Splanchnici an den Durchschneidungsstellen in Narbengewebe eingeschlossen und anscheinend durchtrennt.

Schliesslich kann nun noch ein Versuch angeführt werden zur Unterstützung der Ansicht, dass bei der Erweiterung der Bauchgefässe auch eine Reflexaction im Spiel ist, nämlich der Versuch 94. In ihm war nach der Injection von Crotonöl die Rectumtemperatur inner-

halb von 62 Minuten von 37,3° auf 36,2° gefallen. Bei der Section fand sich aber kein Tropfen Oel im Abdomen, sondern die ganze Injectionsflüssigkeit, die in zwei Portionen rechts und links eingespritzt worden war, fand sich subperitoneal in den Nierengegenden; das Peritoneum war beiderseits eine Strecke weit durch das Oel von der Muskulatur abgehoben. Hier hatte also eine directe Reizung der Eingeweidegefässe gar nicht stattfinden können, sondern nur eine Reizung des Peritoneums; die Abkühlung musste also wohl die Folge reflectorischer Erweiterung sein.

Schluss. — Hiermit habe ich nun alle Thatsachen, die ich für meine Ansicht vom Zustandekommen der shockartigen Erscheinungen bei der Reizung der serösen Häute anführen kann, erörtert. Es bleibt mir nun noch eine Versuchsreihe zu erwähnen, deren Resultate ich nicht zu erklären vermag. Da die Temperaturabnahme im Körperinneren nach einer Injection meiner Meinung nach durch vermehrte Wärmeabgabe aus dem Bauchblut zu Stande kommt, so war zu erwarten, dass das aus dem Bauch ins Herz zurückkehrende abgekühlte Venenblut auch ein ins Herz eingeführtes Thermometer abkühlen würde. Diese Erwartung hat sich nicht bestätigt; in einer ganzen Anzahl von Versuchen, in denen ein dünnes Thermometer durch die Vena jugularis externa in die Vena cava oder in den rechten Vorhof eingeführt wurde, blieb die Herztemperatur constant. Diese Thatsache würde sehr stark gegen die aufgestellte Theorie sprechen, wenn nicht auch auffallender Weise in allen diesen Versuchen der Temperaturabfall im Rectum ebenfalls ausgeblieben wäre. Wovon dieses unerwartete Verhalten abhängig ist, vermag ich, wie gesagt, bisher nicht zu sagen. Gerade das Fallen der Herztemperatur wäre für mich eine wichtige Ergänzung zu den übrigen Versuchsergebnissen gewesen. Ich hoffe aber, über diesen Punkt durch weitere Versuche noch ins Klare zu kommen.

Einen zweiten Beweis habe ich bisher noch gar nicht zu führen versucht. Die angenommene Vermehrung der Wärmeabgabe durch das Thier nach aussen müsste natürlich calorimetrisch nachweisbar sein. Andererseits dürfte der Temperaturabfall nicht eintreten, wenn der Wärmeverlust verhindert würde, etwa dadurch, dass das Thier in einen Raum von 40° gebracht und dann die Einspritzung gemacht würde. Dass wirklich die Temperatur der Umgebung einen Einfluss auf den Wärmeverlust hat, scheint mir auch schon aus meinen Versuchen hervorzugehen, in denen meist die Temperatur des Kastens, in dem das Thier sass, notirt wurde. Die folgende Tabelle giebt darüber Belehrung:

TABELLE VII.

Nr. des Versuches	Grösse des Temperatur-abfalles im Rectum	Temperatur im Kasten während des Temperatur-abfalles:
15	0,9°	22—23,5°
17	1,1°	22,5°
18	0,6°	24°
20	1,2°	23°
24	2,5°	19°
31	2,0°	16—19°
26	1,1°	19,7°

In allen 7 Versuchen wurde in die Bauchhöhle injicirt. Die Fälle, in denen die Temperatur unaufhaltsam bis zum Tode sank, sind ausgeschlossen. In den vier ersten Versuchen der Tabelle war die Zimmertemperatur über 20°, der Temperaturabfall blieb unter 2°, in den nächsten zwei Versuchen war das Verhalten umgekehrt. Der siebente Versuch endlich weicht von der Regelmässigkeit ab. Indessen ein stricter Beweis für die Richtigkeit der ausgesprochenen Ansicht ist auch das nicht.

Gerade in Betreff des Einflusses der Umgebungstemperatur wären Beobachtungen an Kranken mit Perforationsperitonitis von Bedeutung. Ich hob schon in der Einleitung hervor, dass der Mangel an klinischem Material zur Unterstützung meiner Ansicht nicht nur dadurch erklärlich wird, dass der üble Zustand, in dem sich die Patienten infolge des „Shock" befinden, häufige Temperaturmessungen verhindert, sondern dass noch ein zweiter Grund wesentlich ist. Wenn der Temperaturabfall durch vermehrte Abkühlung durch die Bauchdecken entsteht, so kommt es darauf an, unter welchen Bedingungen sich der Kranke in dem Moment befindet, in dem die Perforation und damit die Reizung des Peritoneums eintritt. Der Blutdruck wird alsbald sinken, die Haut anämisch werden und an den unbedeckten Körperstellen sich kühl anfühlen, in den Eingeweiden wird sich das Blut ansammeln; wenn aber der Patient gut zugedeckt im Bett liegt, so wird die Abkühlung durch die Bauchdecken entweder nicht zu Stande kommen, und der Temperaturabfall ausbleiben, oder er wird so unbedeutend sein, dass er sich der Beobachtung entzieht. Trotzdem wird unter Umständen der Tod eintreten, wenn die Blutdrucksenkung sehr erheblich ist.

Nach all dem ist es also durchaus noch nicht möglich, mit Bestimmtheit zu sagen, wie die durch Reizung der serösen Häute bewirkten shockartigen Erscheinungen zu deuten sind; indessen sprechen

doch weitaus die meisten der erhaltenen Resultate für die Annehmbarkeit der vorgetragenen Erklärungsweise.

Zum Schlusse fasse ich noch einmal die Ergebnisse und ihre Deutung in folgende Sätze zusammen:

1. Injection einer reizenden Flüssigkeit in die Bauchhöhle verursacht ein Sinken der Rectumtemperatur und des Blutdruckes.

2. Erfolgt die Injection in die Brusthöhle, so tritt das Sinken nicht mit der gleichen Regelmässigkeit und Stärke ein, wie bei einer Injection in die Bauchhöhle; wahrscheinlich ist die Menge der in die Brusthöhle eingespritzten Flüssigkeit von Bedeutung.

3. Infolge der Injection sammelt sich das Blut in den erweiterten Gefässen der ventral gelegenen Bauchorgane, die dorsal gelegenen und die übrigen Körpertheile, besonders die Haut, werden secundär anämisch.

4. Die Bauchgefässerweiterung erfolgt theils direct durch Lähmung der Gefässmuskeln, theils reflectorisch auf dem Wege des N. splanchnicus und vagus durch Herabsetzung des Blutdruckes.

5. Die Körpertemperatur fällt infolge vermehrter Wärmeabgabe aus den erweiterten Bauchgefässen durch die Bauchdecken hindurch an die Umgebung.

6. Die Erscheinungen sind mit dem durch Darmperforation, Incarceration und dergl. hervorgerufenen Shock, der in Sinken der Körpertemperatur, Blässe der Haut und Kleinheit und Frequenz des Pulses sich äussert, zu vergleichen.

XV.

Wie gestaltet sich die Wärmeökonomie und der Gaswechsel poikilothermer Wirbelthiere unter dem Einflusse bacterieller Infectionen?

Von

L. Krehl und F. Soetbeer in Jena.

(Mit 1 Abbildung.)

Bei dem Versuche, Kaltblüter bacteriell zu inficiren, ist beabsichtigt, ein Analogon des fieberhaften Zustandes der Homoiothermen zu erzeugen. Hat das irgend welchen Sinn und Berechtigung? A priori könnte man es bestreiten. Denn es ist schwer anzunehmen, dass Poikilotherme, welche alle in ihnen gebildete Wärme sofort wieder abgeben, die jeder Andeutung einer Regulation ihrer Körperwärme ermangeln [1]), überhaupt in einen dem Fieber zu vergleichenden Zustand zu kommen vermögen. Indessen, wenn schon darüber das letzte Wort nur durch den directen Versuch gesprochen werden kann, so wird dieser weiter, falls er sich nicht nur der thermometrischen Methode bedient, manche wichtige Frage aus der Fieberpathologie des Warmblüters zu beleuchten im Stande sein. Bei diesem ist es ja vielfach so schwierig auseinanderzuhalten: welche Erscheinungen gehören zum fieberhaften Processe, welche zu seinen Ursachen, also zur Infection? Hier am Kaltblüter wird sich das mit Sicherheit entscheiden lassen. Und weiter ist es eine alte und sehr bedeutungsvolle Frage, ob und wie weit die erhöhte Wärmeproduction des inficirten und fiebernden Organismus eine directe Folge der Infection ist oder durch das Centralnervensystem im Sinne einer veränderten, und zwar höher eingestellten Wärmeregulation

---

1) Soetbeer, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL, S. 53 und Diss. Jena 1897.

ausgelöst wird. Auch darüber können Versuche an Poikilothermen vielleicht Auskunft geben, weil bei ihnen ja von vorne herein jeder Einfluss des Nervensystems auf die Wärmebildung fehlt.

Es verlohnt sich also doch wohl, das Verhalten inficirter Kaltblüter eingehend zu untersuchen. Man hat schon früher[1]) den Einfluss aller möglichen Substanzen auf die Wärmeökonomie von Fröschen geprüft, aber weder an ihrer Eigentemperatur[2]), noch an ihrer gesammten Wärmeproduction[3]) irgend welche Veränderung nachweisen können — allerdings sind die letzteren Versuche mit recht mangelhaften Methoden angestellt. Immer wurden Substanzen eingespritzt, die bei Homoiothermen Wärmebildung und Eigentemperatur mit Sicherheit zu steigern im Stande sind. Nie war irgend welcher Erfolg zu sehen, ja man kann durch langanhaltendes Tetanisiren die gesammte Musculatur von Fröschen in den stärksten Zustand der Contraction versetzen: solange die Thiere unter mittleren äusseren Verhältnissen blieben, ändert sich ihre Temperatur absolut nicht.

Gegen diese Versuche könnte man den Einwand erheben, dass die zur Injection verwendeten Stoffe zwar für Warmblüter giftig, für die untersuchten Amphibien aber zufällig indifferent gewesen seien. Darauf hat schon Feil selbst am Schlusse seiner Beobachtungen aufmerksam gemacht. Also nur dann verlohnte es sich, an neue Versuche heranzugehen, wenn ein für die untersuchte Thierart sicher pathogener Körper bekannt ist. Aus äusseren Gründen waren wir darauf angewiesen, unsere Beobachtungen an Fröschen anzustellen, denn nur diese standen in hinreichender Menge zur Verfügung. Da nun die Anwendung aller chemischen Substanzen aus den oben genannten Gründen viel zu unsicher erschien, mussten wir nach pathogenen Mikroorganismen suchen. Reichlich werden Frösche in der Natur durch Sporozoen inficirt, während über bacterielle Erkrankungen nur recht wenig bekannt ist. Mit der ersteren Art von Lebewesen liess sich aber an Fröschen vorerst noch nicht arbeiten, die speciell für Frösche pathogenen Bacterien, welche Legrain[4]) und Ernst[5]) beschrieben, standen uns nicht zur Verfügung, und Mikroorganismen des Warmblüters wollten wir nicht verwenden, auch wenn sie, wie durch Versuche dargethan ist, im Körper des

1) Lassar, Pflüger's Archiv Bd. X, S. 33, Feil, Diss. Jena 1895.
2) Feil l. c.
3) Lassar l. c.
4) Revue médicale de l'est. Bd. XX, Nr. 11.
5) Ziegler's Beiträge Bd. VIII, S. 203.

Kaltblüters zu wachsen vermögen[1]), weil es uns zu unsicher erschien, auf ihre Wirkung zu bauen.

Deshalb fahndeten wir eifrig nach spontanen Erkrankungen von Kaltblütern und es war von grossem Werthe für uns, dass sich zufällig eine Gelegenheit bot, neue, für Frösche pathogene Bacterien zu gewinnen. Im zoologischen Garten zu Hamburg fand der eine von uns (Soetbeer) ein grosses Exemplar von Python molurus, das von seiner indischen Heimath eine Cyste der Submaxillardrüse mitgebracht hatte. Durch die grosse Liebenswürdigkeit des Herrn Director Dr. Bolau erhielten wir das für uns so werthvolle Thier, tödteten es und öffneten die mit einer stinkenden schokoladebraunen Flüssigkeit gefüllten Cyste. Aus dem Inhalte wurde sofort etwas auf Nährböden gebracht und aus dem Gemisch wachsender Bacterien isolirten wir in Jena zwei Individuen. Dabei hatten wir uns der steten Hülfe und des Rathes von Herrn Professor Gärtner zu erfreuen. Er stellte uns auch für die zu besprechenden Versuche einen grossen Thermostaten des hygienischen Instituts zur Verfügung. Wir danken ihm herzlich für diese thatkräftige Unterstützung.

Der eine Mikroorganismus erwies sich als ein Pyocyaneus β, den anderen zu diagnosticiren gelang uns nicht; wir wollen ihn deshalb der Kürze halber Bacterium α nennen.

Der Pyocyaneus β hatte augenscheinlich die Grenzen seiner Existenzmöglichkeit um ein Bedeutendes ausgedehnt. Er wuchs bei 2—5° Celsius auf Agar, Gelatine und Mischungen von Agar und Gelatine mit Bouillon, bildete aber bei diesen Temperaturen keinen Farbstoff, eine interessante Ergänzung zu Dieudonné's Beobachtung[2]), dessen Pyocyaneusculturen bei 42,3° auch zwar wuchsen, doch kein Pigment bildeten. Bei Zimmer- und Brütofentemperatur zeigte er die üppigste Vegetation. 2 ccm einer 24stündigen Bouilloncultur einem Frosch in die Bauchhöhle gespritzt, tödteten das bei 20° gehaltene Thier in 18 bis 24 Stunden sicher, Meerschweinchen starben nach $^1/_{10}$ ccm subcutan injicirter Bouillon.

Sectionsbefund: Meerschwein $^1/_{10}$ ccm Bacterium β subcutan. Die Haut auf der ganzen Bauchseite bis zum Rippenbogen macerirt, wie

1) Gibier, Compt. rend. T. XCIV, 1882. — Lubarsch, Fortschritte der Medicin Bd. VI, 1888, Bd. VIII, 1890. — Petruschky, Zeitschrift f. Hygiene Bd. VII, 1889. — Vosswinkel, Fortschritte Bd. VIII, 1890. — Rohrschneider, Ziegler's Beiträge Bd. IX, 1891. — Dieudonné, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. IX, 1894, S. 492. — Fischer, Fortschritte Bd. IX, 1891.

2) Dieudonné l. c., S. 495.

nasses Löschpapier, in dünnen Schichten abziehbar, an der Grenzlinie zur gesunden Haut sind die Haare leicht auszuziehen. Die Musculatur ist leicht zerreisslich, stark ödematös geschwellt, in der Musculatur befinden sich Eiterherde von Stecknadelkopfgrösse. Das Peritoneum ist geschwellt, feucht glänzend, mässig viel Flüssigkeit in der Bauchhöhle vorhanden. Man sieht zahlreiche Verklebungen der Därme, diphtheroide Auflagerungen, Verklebungen der Leber, der Lungenpleura mit der Pleura costalis. Auflagerungen auf Leber, Lunge und Herz, in der Leber Eiterherde, Milz vergrössert.

Frösche, die mit Pyocyaneus geimpft und in der oben angeführten Temperatur von 2—5^0 gehalten wurden, zeigten keine Krankheitserscheinungen, während sie bei Zimmertemperatur in der angegebenen Zeit starben.

Präparate aus dem Herzblut, der Lymphe, Leber und Musculatur, aus Abscessen in der Niere zeigten massenhafte Pyocyaneusbacillen, ebenso ergaben die aus den betreffenden Geweben gezüchteten Culturen Reinculturen von Pyocyaneus β.

Es gelang nach längerem Umzüchten, Bacterium α noch auf einen höheren Grad der Virulenz zu bringen. 1 ccm einer 24stündigen Bouillon Cultur der späteren Culturen tödtete grosse Frösche (60 g) bei 20^0 Celsius in weniger als 12 Stunden.

Der Sectionsbefund war annähernd derselbe wie nach Infection mit Pyocyaneus, nur bemerkten wir bei Bacterium α regelmässiger, dass die Lymphe sanguinolent war und blutiger Schaum aus dem Maule quoll. Sectionsprotokoll eines inficirten Frosches:

Frosch von 62 g hat 2 ccm Pyocyaneus β subcutan erhalten.

Unter der Haut prall gespannte Lymphsäcke. Die Musculatur des Bauches erscheint auf der linken Seite stark ödematös geschwellt. In der Medianlinie liegt eine 1 cm lange und $^1/_2$ cm breite Cyste. Die Injectionsstelle ist deutlich sichtbar, ein injicirter Entzündungsherd umgiebt sie. Peritoneum geschwellt, trübe, sanguinolente Flüssigkeit im Peritonealraum.

Der Darm ist entzündlich verändert, stark injicirt mit fibrinösen Auflagerungen. An der linken Seite der Leber Sugillationen und Verklebungen. Die Gallenblase erscheint sehr gross, $^3/_4$ cm lang.

Einen ähnlichen Befund zeigten die mit α geimpften Frösche, doch sahen wir immer sanguinolente Flüssigkeit aus dem Maule quellen. Gleichen Inhalt zeigte die ganze Leibeshöhle. Vereinzelte Abscesse von 1 mm Durchmesser fanden sich in den Nieren. Häufig waren die Glieder nach Injection mit Bacterium α tetanisch gestreckt.

Das Bacterium α konnte in sehr reichlicher Menge überall sowohl durch das mikroskopische Präparat, als auch durch angelegte Culturen nachgewiesen werden.

Durch das Bacterium α werden die rothen Körperchen in grosser

Anzahl zerstört, dadurch erklärt sich auch die Sanguinolenz der Lymphe. Ferner wiesen wir den Einfluss dieses Mikroorganismus auf die weissen Blutkörperchen nach, indem wir Capillaren mit Bouillon, Bouilloneulturen und bei 100° abgetödteten Bouillonculturen in den Lymphsack des Rückens versenkten. Die zwei letzten Flüssigkeiten zeigten ihre chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten. Dicke Pfröpfe von weissen Körperchen sassen in den Capillaren, während Controlröhren mit Bouillon von Typhus-, Cholera-, Coli-, Diphtherie-Bacillen, Strepto- und Staphylokokken aus der Sammlung des hygienischen Instituts leer blieben.

Wir beschränken uns auf diese Angaben über die pathogene Wirkung unserer Bacterien. Jedenfalls geht aus ihnen hervor, dass wir einen Mikroorganismus unter den Händen hatten, auf dessen deletäre Eigenschaften wir rechnen konnten. Inficirte Frösche zeigten, sobald sie sich unter gewöhnlichen Verhältnissen befanden, keinerlei charakteristische Veränderung ihrer Temperatur gegenüber der der Umgebung. Wenn nun die von ihnen producirten Wärmemengen gemessen werden sollen, so kann das indirect, durch Bestimmung des Gaswechsels, oder direct auf calorimetrischem Wege geschehen. Wir haben beide Methoden angewandt. Das uns zur Verfügung stehende Rubner'sche Calorimeter konnten wir nicht benutzen, weil es in seinen Dimensionen für unsere Versuchsthiere zu gross ist; um ein gleich vollkommenes kleineres zu bauen, fehlte uns das Geld. So waren wir auf unvollkommene Apparate angewiesen.

Gerade während wir mit unseren Versuchen beschäftigt waren, erschien die interessante Abhandlung von Pfeffer[1]) über Fieber bei Pflanzen. Man wird nicht verkennen, dass es sich in beiden Fällen um ähnliche Fragen handelt. Auch die Pflanzen haben ja keine Eigentemperatur, sondern Körperwärme, und diese ist im wesentlichen abhängig von der Temperatur der Umgebung. Pfeffer fand nun an verletzten Pflanzenknollen eine Erhöhung der Wärmeabgabe, eine verstärkte Intensität des Gaswechsels, sowie endlich eine Steigerung der Temperatur über die der Umgebung. Wir werden sehen, dass die Verhältnisse am poikilothermen Thiere ganz ähnlich liegen, und es war uns deswegen zu unserem Vortheil möglich, die in Leipzig gewonnenen technischen Erfahrungen zum Theil für unsere Zwecke zu verwerthen.

Einen Theil der Versuche machten wir mit einer Art primitiven Calorimeters.

---

1) Berichte d. Königl. sächs. Gesellschaft d. Wissenschaften Bd. XLVIII, S. 384.

Unser Apparat (s. nebenstehende Skizze) besteht aus dem Exsiccator A, dessen Deckel A durch eine durchlöcherte Kupferscheibe B von dem eigentlichen Exsiccatorraume getrennt ist. An die Kupferscheibe sind nach oben zwei Stützen SS und nach unten die durchlöcherte Röhre C gelöthet zum Schutze des Thermometerendes. Im Exsiccatordeckel befindet sich concentrirte Kalilauge, die Frösche sitzen mit etwas Wasser im Raume A, die Kupferplatte trennt sie von der Kalilauge. Ein Stopfen verschliesst den Apparat, durch ihn geht ein Thermometer mit $^1/_{10}$ Graduirung und ein knieförmig gebogenes Glasrohr mit ausgezogener Spitze. Das letztere ist mit einem mit Sauerstoff gefüllten elastischen Gummiballon verbunden. Die Isolirung des Apparates geschieht, wie aus der Zeichnung ersichtlich, durch zwei Papp-, zwei Papier- und eine Glasschicht, zwischen die vier Schichten geleimter Watte eingeschaltet sind. Dieselben Isolirschichten bildet der doppelte, in der Mitte durchschnittene Deckel und die darunter angeordneten Papier- und Watteschichten. Der Deckel wurde auf den Kasten fest aufgeschnallt, die Riemen noch durch darunter geschobene Glaspfropfe gespannt. Der Exsiccator fasst zwei Liter. Der ganze Apparat bildete einen Cubus von 21 cm Länge, 23 cm Höhe und 21 cm Breite.

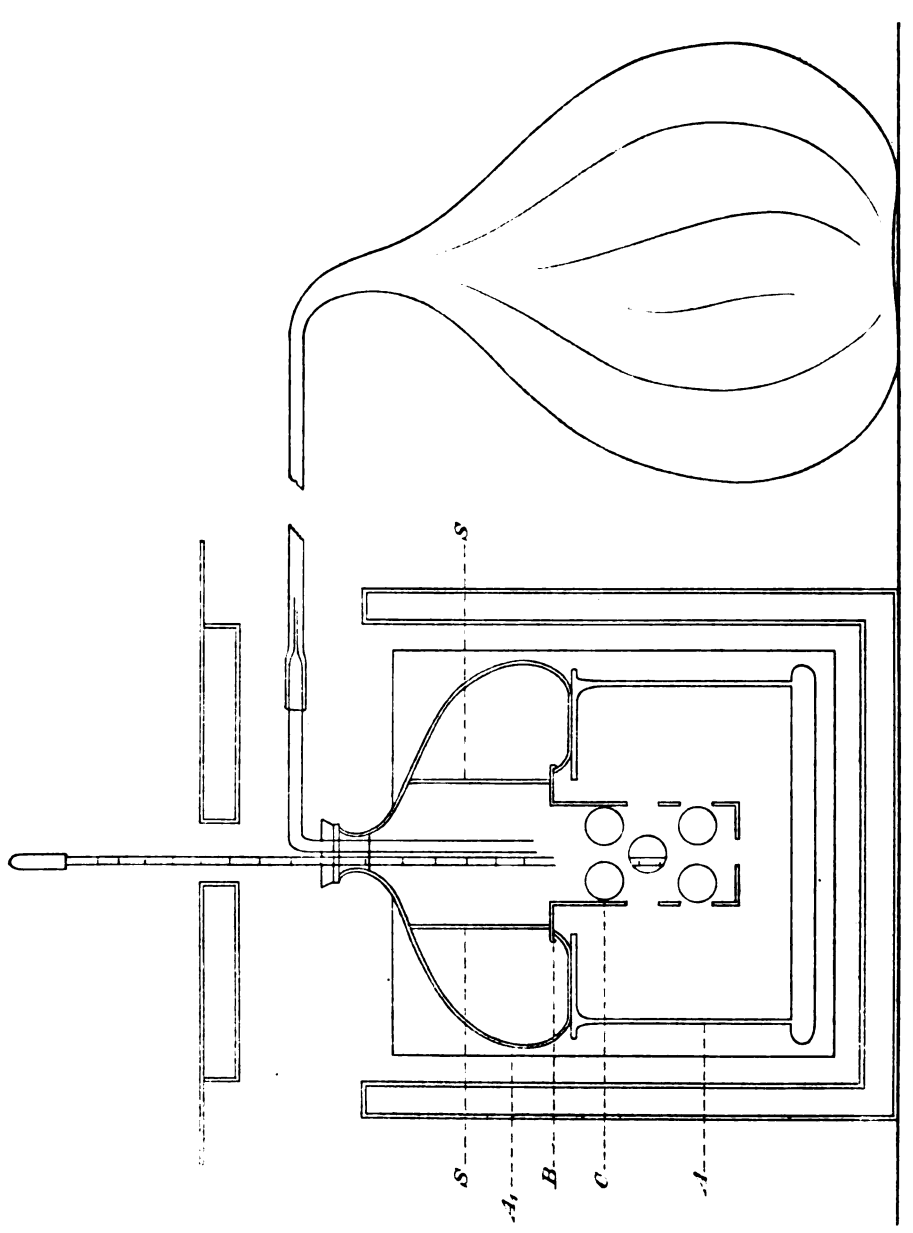
Der Apparat wurde in einen genau auf 20° gehaltenen Buddenberg'schen Thermostaten gestellt. Die Ablesungen geschahen, ohne den inneren Schrank zu öffnen, durch die Glasthür des Thermostaten.

Die thermische Isolirung unserer Apparate war eine sehr vollkommene. Z. B. stellte sich ein mit fünf Fröschen beschickter, völlig geschlossener Kasten, dessen Temperatur 13,9° betrug, erst nach 12 Stunden auf die Eigenwärme des Thermostaten ein.

Die im Deckel des Exsiccators befindliche Kalilauge absorbirte die ausgeathmete Kohlensäure. Aus dem elastischen O-Ballon wurde durch den Atmosphärendruck das absorbirte Quantum Kohlensäure durch Sauerstoff wieder ersetzt. Diese Methode erwies sich zweckmässiger als das zuerst angewandte blosse Nachsaugen von Luft, denn in diesem Falle genügte der bald eintretende geringe Partialdruck des Sauerstoffes für das Respirationsbedürfniss der Frösche bei 20° nicht.

In diesen Apparaten konnten Frösche beliebig lange Zeit gehalten werden und man vermochte nun aus dem Stande des eingesetzten Thermometers ein empirisches Maass für die von den Thieren producirten Wärmemengen zu gewinnen. Denn die Bedingungen für die Wärmeabgabe der Frösche wie der Apparate waren andauernd die gleichen. Die Thiere sassen in wassergesättigter Atmosphäre, konnten also nur durch Leitung und Strahlung Wärme abgeben, und die Apparate selbst standen in dem gleichförmig temperirten Kasten. Und ehe die Frösche in Freiheit gesetzt wurden, vermochten wir unmittelbar vorher ihre Temperatur zu messen und mit der des umgebenden Mediums genau und einwurfsfrei zu vergleichen.

Zwei Arten der Versuchsanordnung waren denkbar. Zunächst haben wir je fünf Frösche von zusammen annähernd gleichem Gewicht in zwei



Apparate gesetzt. Die eine Abtheilung war gesund, die andere inficirt. Wir haben dann den Thermometerstand der beiden Apparate verglichen, nachdem wir uns überzeugt hatten, dass er bei zwei Serien von Fröschen ungefähr gleich ist.

Einwandsfreier erschien uns eine zweite Methode, und wir haben deswegen auch sie im Wesentlichen verwendet. Wir stellten die Wärmeproduction einer Anzahl Frösche durch 12—24 Stunden hindurch fest, inficirten sie dann und beobachteten sie im gleichen Apparate, also unter genau gleichen Bedingungen weiter.

Die Versuche sind sehr schwierig anzustellen, man ist von vielen Dingen und Zufälligkeiten abhängig, besonders von der Einstellungszeit der Apparate und der Virulenz der Bacterien. Zur Infection müssen die Gläser ja völlig geöffnet werden. Und wenn das auch nur für kurze Zeit nothwendig ist, so kühlen sich doch die Apparate ab, und bis zum Wärmegleichgewicht bedarf es einer neuen Einstellungszeit. Ist nun die Virulenz der Mikroben eine sehr hohe, so kann eventuell die Zeit der höchsten Wärmeproduction noch in die Periode der Einstellung fallen. Und wenn diese dann glücklich erreicht ist, so vermag der Tod einzelner Exemplare oder ein Collaps sehr wohl zu niedrige Werthe zu ergeben. So ist nicht zu erwarten, dass die Versuchsresultate gleichmässige sein werden, und sie fielen in der That auch verschieden aus. Besonders bereiteten frühzeitiger Tod und Collaps der Thiere grosse Schwierigkeiten. Allmählich lernten wir aber den Gang der Dinge so genau kennen, dass wir schon aus dem Stande der Thermometer vor Eröffnung der Kästen sagen konnten, ob die inficirten Frösche noch lebensfrisch sind (dann übertraf nämlich die Temperatur des Versuchsraumes die der Umgebung beträchtlich), oder ob sie collabirt, beziehentlich todt sind (dann war der Unterschied gering oder null).

Einige Versuchsprotokolle mögen das illustriren:

1. Versuch vom 5. und 6. Januar 1897. Ein Apparat mit fünf gesunden Fröschen, ein zweiter mit fünf inficirten Thieren gleichen Gewichts. Nach der Einstellung beider Thermometer übertrifft die Temperatur des mit kranken Fröschen beschickten Apparates die des anderen bei stündlichen Ablesungen um

0,4°
0,425°
0,45°
0,35°.

2. Versuche vom 20./21. Januar. Fünf gesunde Frösche (247 g) wurden 16 Stunden beobachtet. Stündliche Ablesungen des Thermometers nach der Einstellung.

+ 0,7° über der Temperatur des Thermostaten
+ 0,6°
+ 0,6°.

Dieselben Frösche nach der Infection und erneuter Einstellung.

+ 0,95
+ 0,9

+ 0,9
+ 0,75
+ 0,65 Eröffnung des Kastens.

An der Stelle des Striches lagen die Stunden der Nacht, in denen wir nicht beobachten konnten. Bald nachher starben die Frösche, denn bei Eröffnung des Kastens waren sie, wie wir mit Sicherheit voraussagen konnten, todt. Es ist also sehr wohl möglich, dass wir die Zeit der höchsten Wärmeproduction nicht einmal ablasen.

Aus diesen primitiven calorimetrischen Versuchen liess sich mit Sicherheit schliessen: unter günstigen Bedingungen ist bei Fröschen, die mit den genannten Bacillen inficirt sind, eine höhere Wärmeproduction als bei gesunden zu beobachten. Und nicht selten werden jene dann auch wärmer als ihre Umgebung. Wir fanden wiederholt lebende inficirte Frösche um einige Zehntel bis einen halben Grad wärmer als die Luft des Apparates. Doch möchten wir darauf keinerlei Werth legen. Denn dasselbe sahen wir zuweilen (wenn auch nicht so oft und nicht in so hohem Grade) auch bei gesunden Thieren.

Die lebenden Organismen sind ja die Wärmequelle. Von den Stätten ihrer Wärmeproduction findet ein Temperaturgefälle nach der Oberfläche und von dieser nach der Umgebung zu statt. Wenn nun die Wärmeabgabe nach aussen stark verlangsamt und eingeschränkt ist, so kann es sehr wohl gelingen, den Thierkörper wärmer zu finden als sein umgebendes Medium. Daraus, dass aber diese Ueberwärmung über die Temperatur des Apparates bei den kranken Thieren wesentlich häufiger und stärker gefunden wird, geht wiederum die beträchtliche Erhöhung der Wärmeproduction bei ihnen hervor.

Wer will, kann diese Temperatursteigerung ja als Fieber bezeichnen, gewonnen ist aber mit diesem Worte nichts. Denn das ist ohne Weiteres klar: es liegt etwas ganz Anderes vor als das Fieber der warmblütigen Thiere, vielmehr ein Vorgang, den man mit der im heissen Bad eintretenden Wärmestauung vergleichen möchte: Hier wie dort kommt eben die Temperaturerhöhung des Körpers dadurch zu Stande, dass die künstliche Anordnung der Verhältnisse eine ausreichende Wärmeabgabe unmöglich macht. Wenn die inficirten Thiere sich dabei schneller und stärker überwärmen als die normalen, so liegt das eben daran, dass bei ihnen wegen ihrer höheren Wärmeproduction das Missverhältniss zwischen Bildung und Abgabe von Wärme ein grösseres ist.

An den in mittleren, ich möchte sagen natürlichen äusseren Verhältnissen gelassenen kranken Thieren war nie irgend eine besondere Veränderung ihrer Temperatur zu bemerken. Das ist nach-

dem, was wir jetzt über die thermischen Verhältnisse der Poikilothermen wissen, selbstverständlich. Doch sei es noch ausdrücklich erwähnt.

Jedenfalls erschien es uns wünschenswerth, die Ergebnisse der calorimetrischen Beobachtungen noch durch den Respirationsversuch zu controliren. Dann liess sich auch Aufschluss über die anderen Anfangs gestellten Fragen erhoffen.

Methode: Wir bestimmten am gleichen Thiere mehrere (3 bis 6) Stunden bei bestimmter äusserer Temperatur, in welcher sich das betreffende Exemplar schon vorher mehrere Stunden aufgehalten hatte, die Kohlensäureausscheidung. Daraus kann mit Sicherheit auf die Grösse der Wärmeproduction geschlossen werden, denn da die Temperatur von Wasser, Luft und Thieren gleich blieb, so ist eine Veränderung der Ausscheidungsbedingungen für die Kohlensäure ausgeschlossen. Als Respirationsraum benutzten wir die oben beschriebenen Exsiccatoren. Mittels zweier Pumpen des Pettenkofer-Voit'schen Respirationsapparates saugten wir Luft durch dieselben, so dass je eine Pumpe einen Raum ventilirte und etwa viermalige Lufterneuerung in der Stunde erzeugte. Die gesammte Exspirationsluft wurde durch zwei Barytröhren geleitet und dort die Kohlensäure mittels Barytlauge absorbirt. Die zwei übrigen Pumpen des Apparates wurden zur Bestimmung der Inspirationsluft auf Kohlensäure verwandt.

Wir haben auf diese Weise eine Reihe von Versuchen angestellt und geben hier einige Protokolle wieder.

1. Gesunder Frosch (Rana temporaria, Winterthier) producirt bei 22,6° Aussentemperatur 0,249 g Kohlensäure pro Kilo und Stunde. Das Thier wird mit Bacterium α inficirt, producirt dann auf der Höhe der Infection 0,571 g Kohlensäure pro Kilo und Stunde.

2. Rana temporaria, Winterthier, die entsprechenden Zahlen sind 0,223 und 0,593 g Kohlensäure pro Kilo und Stunde.

Durch die Güte von Herrn Professor Fürbringer erhielten wir eine Anzahl von Ochsenfröschen. An Exemplaren von ihnen, die über 700 g wogen, konnten wir das Gleiche direct mit dem Rubner-schen Calorimeter untersuchen. Wir haben an dem von Krehl und Matthes beschriebenen[1]) Modell einige Veränderungen angebracht,[2]) so dass selbst die von poikilothermen Thieren abgegebenen Wärmemengen mit absoluter Zuverlässigkeit beurtheilt werden können.

Ein Protokoll zeigt Folgendes:

Kräftiger Ochsenfrosch von 720 g Gewicht. Hungerzustand, producirt bei 25° normal 0,500 Calorien pro Kilo und Stunde (Mittel aus mehreren sehr gut übereinstimmenden Versuchen). Wird dann mit Bacterium α inficirt und producirte 7 bis 12 Stunden nachher, also auf

---

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII, S. 284.

2) Darüber gedenken wir nächstens in Pflüger's Archiv zu berichten.



der Höhe der Infection, 0,781 Calorien pro Kilo und Stunde, und nach 19 bis 24 Stunden, während der Zeit des Collapses, 0,385 Calorien pro Kilo und Stunde.

Solche absolut einwurfsfreie Versuche beleuchten den Gang der Wärmeproduction völlig klar und ergänzen zugleich das, was wir früher schon aus den wenn auch methodisch unvollkommeneren, so doch in der Uebereinstimmung ihrer Ergebnisse klaren Beobachtungen geschlossen hatten: auf der Höhe der Infection sind beim Kaltblüter Gaswechsel und Wärmeproduction wesentlich grösser als in der Norm, um dann während des Collapses unter dieselbe herabzusinken.

Also bezüglich der Wärmeproduction verhält sich das inficirte poikilotherme Thier genau so wie das fiebernde warmblütige. Man darf nicht einfach sagen: wie das inficirte homoiotherme, denn das ist unseres Wissens noch nicht genauer untersucht und die von uns in dieser Hinsicht angestellten Beobachtungen sind noch zu wenig zahlreich, um ein gesichertes Urtheil zu gestatten. Bisher lässt sich nur sagen: die Wärmeproduction des inficirten Kaltblüters gleicht in ihrem Verlaufe genau der des fiebernden Warmblüters, sie wächst auf der Höhe der Krankheit und sinkt im Collaps.

Mag also die Temperaturerhöhung als solche beim Warmblüter Einfluss auf die Grösse der Wärmeproduction haben: in erster Linie ist dieselbe bestimmt durch den Infectionszustand. Sie ist in unseren Fällen so hoch, weil die Erkrankung eine sehr schwere war.

Auch über den Ort der Wärmebildung bei inficirten Thieren geben unsere Versuche gewisse Anhaltspunkte. Am Kaltblüter fehlt sicher jeder Einfluss des Centralnervensystems auf die Production von Wärme, zum Mindesten kann man sagen: wir haben nicht den geringsten Grund, einen solchen anzunehmen, und ausserdem würde er keinerlei Sinn und Werth haben. Trotzdem diese starke Erhöhung der Wärmebildung bei inficirten Thieren! Das zeigt unseres Erachtens, dass die verstärkten Verbrennungen von dem infectiösen Processe als solchem abhängen, also direct von den Mikroorganismen und deren Giften. Was ist darüber für den fiebernden Warmblüter bekannt? Sehr wenig Gesichertes, es fehlt eben durchaus noch eine eingehendere Kenntniss von dessen Temperaturtopographie.

Aber vielfach führt man die Erhöhung der fieberhaften Zersetzungen nur auf verstärkte Verbrennungen in den Muskeln zurück und begründet das mit ihrer thermischen Bedeutung überhaupt, sowie ihrer starken Abmagerung während fieberhafter Krankheiten. Noch sind diese Begründungen keineswegs eindeutig (s. darüber die Dar-

legungen des einen von uns in einem demnächst erscheinenden Lehrbuche der pathologischen Physiologie).

Wohl aber sprechen interessante Versuche von Zuntz[1]) in der That für eine grosse Bedeutung der Muskeln. Er fand bei curarisirten Kaninchen, deren Sauerstoffabsorption auf ein gewisses Maass eingestellt war, keine Steigerung desselben nach Injection von Heujauche — eines Stoffes, welcher bei normalen Thieren die Wärmeproduction mit Sicherheit erhöht. Diese Versuche stellen in der That die Muskeln als Ort der erhöhten Erzeugung von Wärme erheblich in den Vordergrund, und kämen wirklich ausschliesslich die Muskeln dafür in Betracht, so würde das natürlich nur auf eine Anregung durch das Nervensystem hin geschehen können, wie das auch der Curareversuch zu erweisen sucht. Indessen darf man sich mit dem bisher Erreichten nicht begnügen. Die Zuntz'schen Versuche sind methodisch recht schwierig anzustellen, wobei allerdings wiederum ins Gewicht fällt, dass ein so ausgezeichneter und erfahrener Beobachter wie Zuntz sie ausführte. Aber die Verwendung des Curare bei Fieberuntersuchungen ist gegenwärtig zweifellos nicht mehr eindeutig, seitdem man kennen lernte, dass auch Morphium, Chloral, Alkohol in geeigneten Dosen das Zustandekommen des Fiebers zu verhindern vermögen. Wir müssen also, um die wichtige Frage zu entscheiden, ob beim Warmblüter lediglich durch Vermittlung des Centralnervensystems die Steigerung der Wärmeproduction im Fieber bewirkt wird — Erhöhung der Oxydationen im Muskel — oder ob dieselbe direct von der Wirkung der Mikroorganismen und ihrer Stoffwechselproducte abhängt — Erhöhung der Oxydationen in allen inficirten Organen, wie beim Kaltblüter — neue und umfangreiche Versuche anstellen. Jedenfalls weisen die hier vorgelegten Beobachtungen darauf hin, dass an Thieren, bei denen ein Einfluss des Nervensystems auf die Wärmeproduction in den Muskeln sicher ausgeschlossen ist, trotzdem unter dem Einfluss der Infection eine sehr erhebliche Steigerung der Wärmeproduction eintritt.

---

1) Centralblatt für die medicin. Wissenschaften Bd. XX, S. 561.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. Lewin in Berlin.

Der Uebertritt von festen Körpern aus der Blase in die Nieren und in entferntere Körperorgane.

Von

L. Lewin.

(Mit mikroskopischen Beiträgen von Dr. Lommen.)

(Mit Tafel IV und V.)

I. Einleitung.

Die Beantwortung der Frage, ob eine Communication der Harnblase mit dem Nierenbecken auch in dem Sinne vorhanden ist, dass Lösungen aus der Harnblase rückwärts durch antiperistaltische Wellen in das Nierenbecken gebracht werden, haben Lewin und Goldschmidt unternommen. Sie wiesen die Möglichkeit eines solchen Vorganges experimentell nach und schufen dadurch eine positive, auch durch Nachuntersuchungen[1]) gesicherte Grundlage für das Verständniss von bis dahin unerklärbaren Vorgängen in der Pathologie mancher functioneller Störungen bei Blasen- und Nierenerkrankungen. Sie stellten im Wesentlichen Folgendes fest:

Entgegen der früheren Annahme, dass ein Rückstrom des Blaseninhaltes in den Harnleiter wegen des eigenthümlichen Verschlusses der Uretermündung unmöglich sei, lässt sich bei contractionsfähiger Blase, sowohl acut nach Injection von Flüssigkeiten in dieselbe als auch durch länger dauernde künstliche Retention der Aufstieg von Blaseninhalt oft direct zur Anschauung bringen. Die Druckverhältnisse in der Blase selbst sind, bei gut schliessender vesicaler Ureteröffnung, für das Zustandekommen dieses Phänomens allein nicht ausschlaggebend; denn auch bei weniger als mittlerer Blasenfüllung

1) Courtade et Guyon, Annal. des malad. des org. génit. 1894, S. 568.

kann die Rückfluth erfolgen, und andererseits kann sie bei maximalem Binnendruck, der bis an die Grenze der Haltbarkeit der Blasenwand heranreicht, ausbleiben.

Der Uretermund muss sich öffnen. Aus welchen Gründen er dies thut, weswegen dies in manchen Versuchen unmittelbar nach der Einspritzung von Flüssigkeit in die Blase geschieht, in anderen erst nach einiger Zeit, ist wissenschaftlich nicht feststellbar, und nur durch Vermuthungen zu erklären möglich gewesen.

Das Phänomen des Aufsteigens von Blaseninhalt zum Nierenbecken vollzieht sich in manchen Versuchen so schnell, dass es in seinen einzelnen Phasen nicht erkannt werden kann, während in anderen der langsamere Verlauf deutlich zu erkennen gestattet, dass eine rückläufige peristaltische Welle, den über den Uretermund und in den intramuralen Uretertheil gedrungenen Blaseninhalt nierenwärts befördert. Hat derselbe einmal die Aufwärtsrichtung eingeschlagen, und ist er bis in das Nierenbecken gelangt, so schafft ihn oft eine reguläre Ureterperistaltik unmittelbar nach dem Aufsteigen wieder theilweise in die Blase zurück. Jetzt ist aber gewöhnlich auch eine geringfügige Druckerhöhung im Blaseninneren im Stande, die Flüssigkeit wieder nach oben zu bringen, ja man kann sogar darthun, dass jede Druckschwankung in der Blase sich entsprechend deutlich an der Flüssigkeitssäule im Ureter bemerkbar macht. Dies lässt sich nur dadurch erklären, dass Blase, Ureterkanal und Nierenbecken einen continuirlichen Hohlraum darstellen, d. h. dass ein sufficienter Verschluss des Uretermundes nicht mehr besteht.

Dass ein solcher Vorgang sich auch bei Menschen vollziehen kann, ist sicher, und Lewin und Goldschmidt haben diese Resultate auch benutzt, nicht nur um den antiperistaltischen Strom zur Erklärung einer, eventuell schlechten, Wirkung von Blasenausspülungen mit Lösungen von Arzneien heranzuziehen, sondern auch auf die Möglichkeit einer aufsteigenden Infection bei frischer Cystitis, bei welcher die Uretereinmündung noch klafft, auf das Uebersprungenwerden des Ureters bei frischen Pyelitiden, auf das Urin-, resp. das Catheterfieber, die Gonorrhoea posterior mit acuten pyelitischen Symptomen und auf andere, in ihrem Entstehen bisher unaufgeklärt gewesene Krankheitszustände als wahrscheinlich mit der Rückfluth von Blaseninhalt im Zusammenhang stehend, hinzuweisen.

In den berichteten Versuchen wurden gefärbte Lösungen zur Einspritzung benutzt. Das weitere Schicksal derselben im Nierenbecken ist nicht verfolgt worden. Zwei Möglichkeiten lagen hierfür vor. Der Blaseninhalt konnte im Nierenbecken resorbirt werden,

oder er konnte, falls die Druckdifferenz zwischen Nierenbecken und Nierenwegen oder andere Verhältnisse dem günstig waren, in die Niere selbst eindringen und von hier aus in den Kreislauf gelangen. Das erstere erscheint von vornherein als das näherliegende und wahrscheinlichere. Neuere Versuche [1]) wollen indessen darthun, dass das Nierenbecken überhaupt nicht resorbirt, und dass in dasselbe gelangte Salze, z. B. Jodverbindungen, nur dann im Blute nachweisbar werden, wenn unter entsprechenden experimentellen Verhältnissen, der die Harnkanälchen bis zum Becken füllende Harn, durch geeignete Druckerhöhungen zurückgetrieben oder zur Resorption gebracht wird. Ich halte diese Versuche nicht für ganz beweisend.

II. Neue Fragestellungen und Versuchsbedingungen.

Es war nothwendig, die Versuche von Lewin und Goldschmidt nach einer anderen Seite hin zu vervollständigen. Allgemein und speciell pathologisch wichtig war die Feststellung, ob und in welchem Umfange auch feste, in einer Flüssigkeit vertheilte Körper, die man in die Blase bringt, an der Aufwärtsbewegung zu den Nieren hin theilnehmen. Hierdurch müsste einerseits das Verständniss für das Zustandekommen ascendirender bacillärer Nierenerkrankungen gefördert werden, andererseits konnte dadurch aber auch die so oft der Untersuchung unterworfene, nicht minder die allgemeine Pharmakologie interessirende Frage der activen, resp. passiven Verbreitung fester Stoffe im thierischen Körper auf einem zwar kleinen, aber besonders wichtigen Körperabschnitt eine neue Beleuchtung erfahren.

Mehrere Forscher [2]) haben Culturen verschiedener, lebender Bacterien, z. B. Bacterium coli, Staphylococcus pyogenes aureus und albus, Proteus Hauseri und Streptococcus pyogenes vom Ureter aus in das Nierenbecken injicirt und danach Pyelitis, Pyelonephritis und nach Einbringung von todten Bacterium coli und Proteus Hauseri weit in das Nierengewebe hineinreichende Veränderungen ohne makroskopische Eiterung constatirt.

Aus einigen mikroskopischen Untersuchungen solcher Nieren, die nach Abbindung des Ureters mehrere Tage lang der Invasion von Pilzen ausgesetzt waren, geht hervor [3]), dass z. B. Streptokokken

---

1) Huber, Archives de Physiol. T. VIII, p. 553, 1896.

2) Albarran, Étude sur le rein des urinaires Thèse, Paris 1889. — Schmidt und Aschoff, Die Pyelonephritis, Jena 1893. — Savor, Wien. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 4 u. 5, S. 54, 80.

3) Schnitzler und Savor, Fortschr. d. Medic. 1894, Nr. 23, S. 893.

im Nierenparenchym, in den durch sie erzeugten Eiterherden zu finden waren, und es wurde die Meinung ausgesprochen, dass diese lebenden Pilze, den Harnkanälchen folgend, bis unter die Kapsel vorgedrungen seien. Die Möglichkeit wurde auch zugegeben, dass durch die Injection todter Pilze vom Ureter aus in das Nierenbecken Bacterienleichen, sei es durch die Harnkanälchen, sei es vielleicht auf dem Wege der Lymphbahnen, über die Niere verbreitet werden, dass mithin das unverletzte Epithel der Nierenbeckenschleimhaut eventuell der Harnkanälchen keine unüberwindliche Barriere gegen die Einwirkung todter Mikroorganismen darstelle.

Gelang es so, die allgemeine Verbreitung von in das Nierenbecken gebrachten Pilzen in der Niere darzuthun, so wurde weiter auch klinisch die Möglichkeit erwiesen, dass nach Infection von der Blase aus, Bacterium coli und Streptokokken in das Blut übergehen können [1]). Freilich wurde unter drei Thierversuchen, die im Anschluss an einen klinischen Fall derart angestellt wurden, dass man bei Kaninchen Emulsionen von Bacterium coli in die Blase brachte und eine Retention von ca. 15 Stunden bewerkstelligte, nur in einem Bacterium coli im Blute gefunden. Die Untersucher geben aber ausdrücklich an, dass die Allgemeininfection in diesem Falle von der Ligaturstelle des Penis ausging. [2])

Die Fragen, die auf diesem Gebiete im Zusammenhang beantwortet werden mussten, bezogen sich auf drei Punkte:

1. *Können auch gröbere Körper als niedere Pilze nach Einspritzung in die Blase in die Niere gelangen, und zwar bald nach der Einspritzung und unter verschiedenem Binnendruck der Blase, resp. nach längerer Retention?*

2. *Welche Wege der Verbreitung nehmen eventuell diese Körper in der Niere?*

3. *Gehen unter verschiedenen Versuchsbedingungen fremder Inhalt des Nierenbeckens, resp. feste, in ihm vertheilte Körper in das Blut und von dort in entferntere Körperorgane über?*

Schon Lewin und Goldschmidt brachten (1892) mancherlei Stoffe, wie Kohle und die Sporen von Lycopodium clavatum in Aufschwemmung in die Blase von Kaninchen und wiesen diese Dinge in dem Parenchym der Niere nach, ohne jedoch diesem Befunde weiter mikroskopisch nachzugehen.

1) Hartmann et de Gennes, Bullet. de la Soc. anat. 1888, 7 déc. — Albarran, l. c.

2) Sittmann und Barlow, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LII, p. 250.

Die Versuchsanordnung.

Meine Versuchsanordnung war die folgende: Kleine oder mittelgrosse Kaninchen wurden ätherisirt, die Bauchhöhle in der Linea alba geöffnet, und die in, mit Kochsalzlösung getränkte, Tücher eingeschlagenen Eingeweide nach rechts hinübergelegt, so dass die Blase und der linke Ureter bis zur Niere übersehen werden konnten. Die Einspritzung geschah durch einen kleinen Metallkatheter, der an seinem vorn geschlossenen Ende drei seitlich angebrachte Bohrungen besass, so dass also die, mittelst Spritze oder Gummiball getriebene Injectionsmasse aus drei Oeffnungen in die Blase kann.

Als Injectionsflüssigkeit benutzte ich nach vielen unbefriedigenden Vorversuchen mit anderen Stoffen grünes, seltener blaues, mit Wasser und etwas Gummi arabicum verriebenes Ultramarin. Es zeigte sich, dass dieser Farbstoff am besten allen Manipulationen, denen die Nieren für die mikroskopische Untersuchung ausgesetzt werden musste, ohne sich irgendwie zu verändern, widerstand und sein Erkennen noch in minimalen Mengen gestattete. Gummi arabicum fügte ich behufs einer besseren Fixation hinzu, und ich glaube, dass der Zweck dadurch auch erfüllt wurde.

In einigen Versuchen injicirte ich auch mit dem Farbstoffe eine Diatomee, Melosira nummulans, die ich der Güte des Hrn. C. Guenther verdanke.

Stieg der grün-, resp. blaugefärbte Blaseninhalt in die Höhe, erschien also der Ureter bis zum Nierenbecken gefärbt, so wurde der Penis abgebunden; in einzelnen Versuchen jedoch, die später bezeichnet werden, wurde noch durch Pression des Gummiballes, d. h. durch Einbringen von Luft in die Blase für so lange das Heruntergetriebenwerden des Inhaltes des Nierenbeckens, resp. des Ureters durch die Ureterperistaltik verhindert, als diese sich noch thätig zeigte, was meistens nur 20—40 Secunden der Fall war, und dann der Penis abgebunden. In diesem Zustande wurde das Thier verschieden lange Zeit, bis zu einer Stunde und darüber belassen und dann durch Chloroform getödtet.

In den Versuchen, in denen eine länger dauernde Retention des Blaseninhaltes veranlasst werden sollte, wurde entweder, wie eben beschrieben, verfahren, der Penis abgebunden, die Eingeweide reponirt und die Bauchwunde vernäht, oder ohne Laparotomie die Injection der Farbstoffverreibung vorgenommen und der Penis ligirt.

Herr Lommen, dem ich hierfür zu grossem Dank verpflichtet bin, unterzog sich im 2. anatomischen Institut der Untersuchung der

ihm frisch übergebenen Präparate. Nur sehr wenige derselben wurden nicht eingebettet und mit der Hand geschnitten. Die auf der Tafel dargestellten stammen von in Alkohol gehärteten, in Celloidin eingebetteten Nieren. Einige Schnitte wurden mit Alauncarmin behandelt.

III. Bericht über die Versuche.

Die folgenden Versuche sind die am genauesten mikroskopisch untersuchten; die nicht mitgetheilten ähneln ihnen in den Resultaten.

a. Versuche mit kurzer Retention.

Versuch VI. 26. Jan. 1897.

Aufsteigen des Ultramarins aus der Blase in das Nierenbecken bei mässiger Blasenfüllung und Vordringen bis in die Nierenrinde.

Bei einem mittelgrossen Kaninchen wird die Laparotomie gemacht, der rechte Ureter abgebunden, und mittelst Spritze eine Ultramaringrünaufschwemmung in die Blase gebracht. Schon während der Einspritzung, durch welche die Blase nur mässig gefüllt wird, steigt der grüne Inhalt aus der Blase bis zum Nierenbecken so schnell auf, dass eine antiperistaltische Welle nicht zu erkennen ist. Dagegen machen sich einige peristaltische Bewegungen bemerkbar, die den Ureterinhalt in die Blase herabtreiben. Es scheint aber, als wenn sich der Ureter durch Saugen wieder von Neuem aus der Blase füllt. Der bisher nur abgeklemmte Penis wird jetzt abgebunden.

Nach 1 Stunde ist der linke Ureter noch stark mit Ultramarin gefüllt. Nach 2 Stunden wird das Thier durch Chloroform getödtet.

Mikroskopische Untersuchung.

Die linke Niere wurde schräg geschnitten. Deutlich liessen sich Ultramarinkörnchen in den Harnkanälchen, in der Corticalis, wahrscheinlich auch um die Harnkanälchen nachweisen. In den Blutgefässen war kein Farbstoff auffindbar.

Versuch I. 12. Jan. 1897.

Aufsteigen des Ultramarins aus der Blase bei mittlerer Füllung nur links in den Ureter bis zum Nierenbecken. Verbreitung in der Niere. Uebergang in das Blut.

Kleines Kaninchen. Laparotomie. Injection von grünem Ultramarin in die Blase. Dasselbe steigt sofort in den linken Ureter aufwärts, während der rechte frei bleibt. Der Penis wird abgebunden. Nach 30 Minuten erscheint der linke Ureter als dicker, geschlängelter, grün gefärbter Strang. Nach 40 Minuten findet sich der Farbstoff auch etwa 1 cm oberhalb der Mündung des rechten Ureters.

Nach 1 1/4 Stunden, während deren das Ultramarin den linken Ureter unverändert erfüllt hat, wird das Thier getödtet.

Mikroskopische Untersuchung der linken Niere und des Herzblutes.

Die Niere wurde nicht eingebettet, sondern nur in öfter gewechseltem Alkohol gehärtet und mit der Hand geschnitten.

Farbstoffkörnchen finden sich in der Mark- und Rindensubstanz, auch in den Nierenvenen und Nierenarterien. Das Herzblut lässt ebenfalls deutlich Farbstoff erkennen.

Die vorstehenden Versuche zeigen demnach, dass die Injection von unlöslichen Farbstofftheilchen in die Blase bei einem Drucke, der die Blase zur mittleren Ausdehnung brachte, den Uretermund sich öffnen, die Stofftheilchen alsbald in das Nierenbecken und von dort nach einem Zeitraum von 1¼—2 Stunden in der Niere sich in und um die Harnkanälchen, in den venösen und arteriellen Nierengefässen und von dort weiter bis zum Herzen verbreiten liess.

In den folgenden Versuchen wurde durch geringes Nachblasen von Luft ein grösserer Blasendruck, mithin auch ein grösserer Druck in dem Nierenbecken erzeugt.

Versuch IV. 20. Jan. 1897.

Aufsteigen des Ultramarins in beide Nieren nach der Injection mittelst Spritze. Nachblasen von Luft. Eindringen des Farbstoffes in die Nierensubstanz.

Mittelgrosses Kaninchen. Laparotomie. Vena und Arteria renalis linkerseits doppelt unterbunden und durchschnitten. Injection von grünem Ultramarin in die Blase. Sofort steigt der Farbstoff durch eine erkennbare antiperistaltische Ureterbewegung linkerseits in das Nierenbecken. Der Blaseninhalt wird fast ganz abgelassen. Der linke Ureter erscheint noch mit Farbstoff gefüllt, drehrund. Mittelst Gummiball wird etwas Luft nachgeblasen. Auch der rechte Ureter enthält jetzt Farbstoff.

Nach 26 Minuten wird das Thier getödtet.

Mikroskopische Untersuchung.

Die linke Niere lässt in den Venen Spuren von Farbstoff erkennen; die rechte weist denselben um die Harnkanälchen, aber nicht in den Blutgefässen auf.

Versuch XII. 18. Febr. 1897. (Hierzu Figur 12.)

Nach Injection von grünem Ultramarin in die Blase steigt der Farbstoff nicht sofort auf. Nachblasen von Luft schafft ihn in beide Nieren, wo er weite Verbreitung findet.

Kleines Kaninchen. Laparotomie. Die mit Harn gefüllte kleine Blase wird ihres Inhaltes entleert und eine Ultramarinaufschwemmung

eingespritzt. Erst nach mehrmaligem Einblasen von Luft steigt beiderseits Blaseninhalt in die Nierenbecken.

Nach 30 Minuten wird das Thier getödtet.

Mikroskopische Untersuchung.

Rechte, in der Figur 12 wiedergegebene, Niere:

An der Papille beobachtet man lange, gefärbte Stränge, die nur zum Theil mit den Harnkanälchen laufen, zum Theil direct von diesen sich abbiegen, also wahrscheinlich Lymphwege darstellen, in die schon vom Nierenbecken aus der Farbstoff eindrang.

Vereinzelt finden sich auch Farbstoffkörnchen in den Harnkanälchen, reichlich in der Corticalis und in venösen Gefässen. Eine grössere Ansammlung von Farbstoff findet sich am Ende des Recessus.

In die linke Niere ist weniger Farbstoff eingedrungen. Vereinzelt sieht man feine Körnchen in den Venen.

Der erhöhte Injectionsdruck hat in dem vorstehenden Versuche dem Farbstoffe zweifellos eine weitere, und zumal massigere Verbreitung in der Niere als in den ersten Versuchen verschafft. Auf dieselbe Ursache ist wohl auch die stärkere Ansammlung von Farbstoff am Recessus zurückzuführen.

b. Versuche mit längerer Retention.

Versuch XIV. 1. März 1897.

Aufsteigen des Farbstoffes in beiden Ureteren nach der Injection in die Blase. Weite Verbreitung desselben nach Retention von 4½ Stunden in der Niere, besonders in Lymphräumen.

Kleines Kaninchen. Laparotomie. Injection von Ultramaringrünaufschwemmung in die Blase bis zu mittlerer Füllung. Sofortiges Aufsteigen des Farbstoffes. Der Penis wird abgebunden, die Eingeweide reponirt, die Wunde vernäht.

Nach 4½ Stunden wird das Thier getödtet. Beide Ureteren sind mit Farbstoff angefüllt.

Mikroskopische Untersuchung.

Der Farbstoff erscheint in der linken Niere in den Lymphräumen um die Harnkanälchen, in der Rinden- und Marksubstanz in der Nähe des Recessus und in Gefässen. An der Papille ist nichts davon auffindbar. Die rechte Niere enthält weniger davon. Körnchen finden sich in einem Blutgefässe.

Versuch IX. 4. Febr. 1897.

Uebertritt von Farbstoff aus der Blase in die Ureteren erst nach einiger Zeit. Die Retention wird 5 Stunden lang

bewerkstelligt. Verbreitung des Farbstoffes besonders um die Harnkanälchen und in den Lymphräumen.

Mittelgrosses Kaninchen. Laparotomie. Injection von grünem Ultramarin in die Blase. Diese ist schlaff. Auch nach der Einspritzung ist die Spannung ihrer Wand nur mässig. Penis abgebunden. Der Blaseninhalt steigt nicht in die Höhe. Erst nach dem Einlegen der Eingeweide in die Bauchhöhle sieht man in den linken Ureter den Farbstoff eindringen. Vernähen der Wunde. Tödtung des Thieres nach 5 Stunden.

Mikroskopischer Befund.

In dem linken Nierenbecken findet sich viel Farbstoff. Ueberall zeigt die linke Niere vereinzelt in der Corticalis und Medullaris um die Harnkanälchen, auch in den Venen Farbstoff.

In dem rechten Nierenbecken ist der Farbstoff wenig sichtbar. Die Niere enthält vereinzelt Körnchen um die Harnkanälchen und in den Lymphräumen.

Versuch XX. 20. Juni 1897.

Uebertritt von Blaseninhalt (Ultramarin gemischt mit einer Diatomee) in das Nierenbecken. Verbreitung dieser Stoffe in der ganzen Niere.

Grosses Kaninchen. Laparotomie. Injection einer grünen Ultramarinaufschwemmung mit beigemischter Melosira nummulans, einer leicht erkennbaren Diatomee, in die sehr schlaffe Blase. Bei noch schlaffer Blasenwand steigt der Farbstoff linkerseits in das Nierenbecken über. Penis abgebunden.

Retention von $6^1/_4$ Stunden Dauer.

Mikroskopische Untersuchung.

Der linke Ureter ist prall mit blauer Flüssigkeit gefüllt, ebenso das linke Nierenbecken. In Rinde und Mark der Niere ist, diffus verbreitet und auf leichten Druck hervorquellend, der Farbstoff erkennbar. Die Harnkanälchen enthalten ihn und die Diatomee. Auch an oder in den Glomerulis finden sich beide Fremdkörper. Ebenso lässt die Vena renalis hart an der Niere Farbstoffkörnchen, aber keine Diatomeen erkennen. Das Herzblut enthält weder das eine, noch das andere.

Versuch X. 4. Febr. 1897. (Hierzu Fig. 10.)

Aufsteigen von Farbstoff aus der Blase in das Nierenbecken. Retention von $7^1/_2$ Stunden Dauer. Verbreitung des Farbstoffes besonders in den Harnkanälchen.

Sehr grosses Kaninchen. Laparotomie. Injection von aufgeschwemmtem grünem Ultramarin. Bei noch ganz schlaffer Blase steigt der Farbstoff durch Antiperistaltik bis in das Nierenbecken. Penis abgebunden.

Das Thier wird nach $7^1/_2$ Stunden getödtet.

Mikroskopischer Befund (Detailbild Fig. 10).

Linke Niere: An der Papille und bis in die Rindensubstanz findet sich der Farbstoff überall in den Harnkanälchen, stellenweise als zusammenhängende Stränge, wenig in den Venen.

Rechte Niere: In den Harnkanälchen an der Papille ist nicht soviel Farbstoff wie links. An der Wand eines Glomerulus erkennt man ein Körnchen. In den Blutgefässen war davon nichts auffindbar.

Versuch XXII. 22. Juli 1897.

Einseitiges Aufsteigen von Blaseninhalt, bestehend aus Ultramaringrün und der Diatomee Melosira nummulans in eine Niere. Blasenretention von 10 Stunden. Verbreitung beider Stoffe in einer Niere, im Herzen, der Leber und den Lungengefässen.

Kleines Kaninchen. Laparotomie. Injection einer Aufschwemmung von Ultramaringrün mit Melosira nummulans. Etwa 4 Minuten nach der Einspritzung in die schlaffe Blase steigt der blaue Blaseninhalt rechts auf. So viel wird noch aus der Blase abgelassen, dass diese einen schlaffen Sack darstellt. Abbinden des Penis. Retention von 10 Stunden Dauer.

Bei der Section erscheint der linke Ureter ungefärbt, die linke Niere klein im Verhältniss zu der viel grösseren rechten, am Bulbus ureteris blau schimmernden Niere.

Mikroskopische Untersuchung.

In der linken, frisch untersuchten Niere finden sich weder in der Rinde, noch im Mark, auch nicht im Nierenbecken Bestandtheile des Blaseninhaltes. Dagegen enthält die rechte Niere in Rinde und Mark, vorzugsweise in den Harnkanälchen und wahrscheinlich auch in den Lymphwegen ausser Farbstoff noch die Melosira neben einer anderen, zufällig beigemengten, länglichen, an beiden Enden spiessigen Diatomee.

Ueber die Verbreitung dieser Fremdkörper in anderen Körperorganen wird später berichtet werden.

Versuch V. 23. Jan. 1897. (Hierzu Uebersichts- und Detailbild Fig. 5 und Fig. 5a.)

Uebertritt von Farbstoff aus der Blase in die Niere. Retention des Blaseninhaltes für 24 Stunden. Verbreitung des Farbstoffes in der Niere, vorzugsweise in Lymphräumen und Blutgefässen.

Mittelgrosses Kaninchen. In die Blase wird ohne Laparotomie eine Ultramarinaufschwemmung injicirt und der Penis abgebunden. Nach 24 Stunden endet das Thier durch Chloroform.

Mikroskopische Untersuchung.

In den Zeichnungen sind Längsschnitte dargestellt.

In beiden Nieren ist viel Farbstoff enthalten, am meisten in Lymphgefässen, aber auch in Blutgefässen in der Rinden- und Markschicht. An mehreren Stellen erkennt man geschlängelte Linien, die Lymphbahnen zu sein scheinen.

Linke Niere (Uebersichtsbild, Fig. 5): An der Papillenspitze und weiter aufwärts machen sich viele Farbstoffkörnchen bemerkbar. Hier muss ein Eindringen derselben stattgefunden haben.

Um die Glomeruli herum (Detailbild, Fig. 5a), vereinzelt auch mitten in einem Glomerulus, findet sich ebenfalls Farbstoff, ebenso in den Harnkanälchen.

III. Ergebnisse der vorstehenden Versuche und Beantwortung der gestellten Fragen.

1. *Können auch unlösliche Körper nach Einspritzung in die Blase acut oder nach Retention in die Nieren gelangen, und wie ist der Mechanismus eines solchen Vorganges zu erklären?*

Uebereinstimmend beantworten die Versuche die Frage, ob ungelöste Stoffe aus der Blase in die Nieren gelangen können, bejahend. Wie die Versuchsanordnung auch getroffen wurde, fast immer fanden sich Farbstoff oder Diatomeen im Nierenbecken. Aus Gründen, die ich nicht zu erkennen vermag, waren die Fehlerfolge des Rückfluthens von Blaseninhalt in Uebereinstimmung mit Courtade und Guyon sehr viel seltener, als dies in den Versuchen von Lewin und Goldschmidt der Fall war.

Das Aufsteigen in die Niere erfolgte bei den verschiedensten Füllungsgraden, entweder schon während des Einspritzens in die Blase oder kurz darauf. Ich habe auch hierbei wieder den Eindruck gewonnen, dass der durch die Injection künstlich geschaffene, verschieden hohe Binnendruck der Blase als wesentliche Ursache der Ueberwindung des vesicalen Ureterverschlusses nicht in Frage kommt; denn in einem Theile der Versuche war derselbe nicht höher als in einer normalen, mässig mit Harn gefüllten Blase, in anderen, z. B. in Versuch XXII, musste er, entsprechend der geringen Injectionsflüssigkeit, niedriger sein.

Wer viele Laparotomien bei Kaninchen gemacht hat, weiss, wie starke Blasenfüllung, geradezu mit Hyperextension der Blasenwand, hier vorkommen. Man müsste annehmen, dass in diesem Zu-

stande eine beständige paradoxe Communication zwischen Blase und Nierenbecken stattfände. Dem widerspricht aber die directe, auch lange fortgesetzte Beobachtung solcher Blasen, die ein durch den hohen Binnendruck bewirktes Aufsteigen von Blaseninhalt nicht erkennen lassen. Ja, selbst wenn man einen mässigen Handdruck auf dieselben ausübt, wird der Widerstand des Ureterschlusses nicht überwunden. Erst ein sehr hoher Druck lässt unter gewissen Lagebedingungen der Blase den Uretermund sich öffnen, resp. den Weg durch den intramuralen Uretertheil frei sein.

Solche Verhältnisse sind in den vorstehenden Versuchen auch nicht entfernt erzeugt worden. Um so weniger kann aber ferner das Zustandekommen der Rückfluth unter den angeführten abnormen Versuchsbedingungen für eine eventuelle Werthigkeit der Druckhöhe herangezogen werden, als man oft, wie dies auch Courtade und Guyon bestätigten, selbst hierbei eher die Blasenwand zum Bersten bringt, als der Uretermund sich öffnet.

Der Ureter folgt, soweit irgend eine seiner Thätigkeiten in Frage kommt, Reizimpulsen. Engelmann gab an, dass bei Kaninchen der Ureter von oben her vom Plexus renalis innervirt, unten am Blasenende vom Plexus sympathicus versorgt werde. In dem sich über den Harnleiter verbreitenden Nervenhauptgeflecht finden sich nach ihm nur an den 3—4 unteren Centimetern reichlich Ganglienzellen. Andere Untersucher, wie Dogiel und Disselhorst, constatirten Ganglien auch an dem oberen Uretertheil.

Die Reizimpulse, die den Ureter treffen, bezwecken die Fortschaffung des Harnes. Der aus dem Nierenbecken austretende, vielleicht auch durch eine Muskelaction des Beckens und der Kelche heruntergedrückte Harn übt den ersten Reiz auf den Ureter aus, und aller Wahrscheinlichkeit nach ist es nur dieser, der die Peristaltik veranlasst.[1]) Die starke Ganglienentwicklung im unteren Theil scheint den Zweck zu verfolgen, die grossen Schwierigkeiten, die der enge, geschlängelte, eventuell abnormem Druck durch den Blaseninhalt ausgesetzte intramurale Theil des Ureters der Passage von Flüssigkeiten darbietet, dadurch zu überwinden, dass die Reize

---

1) Diese von Lewin und Goldschmidt experimentell begründete Anschauung ist von Protopopow (Pflüger's Archiv Bd. LXVI, 1897, S. 1) — und dies ist das wesentlichste Resultat seiner langen Mittheilung — bestätigt, aber, wie mir scheint, nicht genügend als von ihm übernommenes Untersuchungsergebniss dargestellt worden. Auch die Idee, Diuretica zur Lösung dieser Frage heranzuziehen, ist bereits von diesen beiden Autoren mit Coffeïn und Diuretin praktisch ausgeführt worden.

des anrückenden Harnes auch in der allerkleinsten Strecke Centren für das Hervorrufen motorischer Impulse finden.

Da es somit für die normalen Verhältnisse sehr wahrscheinlich der Harn ist, der die Bewegungen des Ureters erzeugt, so liegt es nahe, anzunehmen, dass auch für die Rückwärtsbewegung des Blaseninhaltes es dieser selbst ist, der Ureterbewegungen auslöst, aber in erster Reihe den Uretermund zu einer Oeffnung veranlasst. Logisch müsste demnach die Qualität des Blaseninhaltes eine Rolle bei seiner Rückwärtsbewegung zum Nierenbecken spielen. Auch nach den mitgetheilten Versuchen lässt es sich jedoch nicht sicher feststellen, ob es die abnorme, chemische Zusammensetzung oder nur der Reiz der eingespritzten und vielleicht direct den Uretermund treffenden Flüssigkeit ist, die dies veranlasst.

Es liegt kein Grund vor, die Annahme als unwahrscheinlich erscheinen zu lassen, dass abnorme Reize, die ein so dicht mit Ganglien besätes Organstück treffen, nicht auch abnorme Bewegungen veranlassen sollten, die sich Anfangs als ein Auseinandergehen der Ureterlippen darstellen würden. Sobald dieses Ereigniss sich vollzogen hat, können Druckdifferenzen zwischen dem grossen Blasenhohlraum und seinem engen, luftleeren Verbindungskanal mit dem Nierenbecken den Antrieb zu weiterer Flüssigkeitsbewegung geben, die dann entweder auf rein physikalische Weise oder durch die rückläufige, motorische Ureterthätigkeit, oder beide Momente vereint, sich bis zum Nierenbecken fortsetzt. So wird wohl am ungezwungensten das Phänomen der Rückfluth von Blaseninhalt zu seiner Herkunftsstelle nicht nur für bestimmte experimentelle Bedingungen, sondern auch für jene abnormen Zustände der Blase erklärt, mit denen vergesellschaftet Erscheinungen auftreten, die jetzt der Kliniker nur durch ein Aufsteigen von Blaseninhalt zur Niere zu deuten vermag. Auch in solchen Fällen (Catheterfieber etc.) handelt es sich um einen abnormen Blaseninhalt, in dem sich entweder Bacterien und deren Stoffwechselproducte, oder Zerfallsproducte der Schleimhaut, oder active chemische Stoffe anderer Herkunft finden, also Dinge, die in einem gegebenen Augenblicke auf das reizempfindliche Ureterende einwirken können.

Die Grösse der unlöslichen, rücksteigbaren Körper findet für ihre Durchgängigkeit durch den Ureter die Grenze da, wo sie auch die aus dem Nierenbecken abwärts gehenden pathologischen Dinge, wie Harngries, Steinfragmente etc. finden. Für gewöhnlich werden in pathologischen Fällen nicht gröbere Theile aufwärts gehen als die

Farbstofftheile, die in den berichteten Versuchen in die Niere gelangten.

Nicht immer beobachtet man ein Rücksteigen des Blaseninhaltes in beide Ureteren. Häufiger füllt sich der linke als der rechte, am häufigsten beide, wenn auch nicht gleichzeitig, so doch während der Dauer eines Experimentes. Ein Grund für das Ueberwiegen der linken Seite ist nicht leicht zu finden, da der kürzere Weg und demgemäss der geringere Widerstand, den der Blaseninhalt hier zu überwinden hat, wohl nicht in Frage kommen.

Klinisch scheint allgemein bei Erkrankungen nicht die linke, sondern die rechte Niere bevorzugt zu sein. Herr Küster und Herr Félix Guyon, die mir freundlichst ihre reichen Erfahrungen hierüber mittheilten, haben sogar ein pathologisches Ueberwiegen der rechten Seite gesehen, der Letztere auch, soweit Retentionen in Frage kommen.

Dass für die Betheiligung des einen oder des anderen Ureters auch besondere zeitliche Zustände entscheidend sein können, dafür lieferte mir der Versuch XXII einen Beweis. Nach vollendeter Freilegung der Nieren und Ureteren entleerte ich mittelst Catheter aus der Blase einen Harn, der, wie dies bei Kaninchen, die Hafer und wenig Wasser bekommen haben, häufig vorkommt, schwer fliessend, dick und etwas schollig war. Der linke Ureter bewegte sich nicht. Drückte ich leise an die Convexität der Niere, so trat nach circa 4—6 Secunden, deutlich erkennbar, ein Tropfen dicken Harnes aus dem Nierenbecken in den Ureter, den die Peristaltik — es war nur eine Streckenperistaltik — kaum bis zur Mitte des Ureters brachte. Dies konnte ich fünfmal mit dem gleichen Erfolge wiederholen. Der Ureter war jetzt zu über $^2/_3$ mit dickem, gelb durchscheinendem Harn gefüllt. Die injicirte Aufschwemmung von Ultramarin mit Diatomeen stieg rechts hoch, links auch nach der Retention nicht, obschon hier das Ende des intramuralen Uretertheiles grün gefärbt war. Ich glaube, dass die hierbei in Frage kommenden physikalischen Verhältnisse, z. B. die Aspiration aus der Blase in den luftleeren Ureter, eventuell vereint mit einem mässig hohen Binnendruck der Blase, nachdem sich durch den fremden Reiz die Uretermündungen geöffnet hatten, rechts zum Aufsteigen des Blaseninhaltes beitrugen, während sie links durch die Füllung des Ureters mit dickem, schwer beweglichem Harn in ihrem Wirken paralysirt wurden.

2. *Welche Wege der Verbreitung nehmen die festen Bestandtheile des in das Nierenbecken gelangten Blaseninhaltes in der Niere?*

Der Uebertritt von festen Theilen aus der Blase in das Nierenbecken vollzieht sich, wie nachgewiesen wurde. Da dieser Weg einen continuirlichen Hohlraum darstellt, so ist es an sich nicht absonderlich, dass auch grössere corpusculäre Theile, wie Farbstoffschollen oder grosse Diatomeen, denselben Weg durch die rückwärts treibende Kraft der Uretermusculatur oder andere in demselben Sinne wirkende physikalische Verhältnisse zurücklegen.

Vom Nierenbecken an liegen die Verhältnisse anders.

Drei sehr enge Kanalsysteme stehen hier für ein eventuelles centralwärts gerichtetes Weiterdringen zur Verfügung, nämlich die Harnkanälchen, die Lymphräume und die Blutgefässe. Aus den mitgetheilten mikroskopischen Befunden und ihrer zeichnerischen Darstellung ist ersichtlich, dass in allen drei Systemen der fremde Inhalt des Nierenbeckens, Farbstoff etc., gefunden wurde.

Eine Kritik der Vorgänge, die zur Verbreitung dieser Stoffe in der Niere geführt hat, zeigt vorerst, dass der Farbstoff oft beiderseitig vom eigentlichen Nierenbecken bis zu den Enden des Recessus vordringt, wenn seine Menge für den vordersten Theil des Nierenbeckens zu gross ist, oder höherer Druck ihn dahinschafft.

Habe ich den Druckverhältnissen für das Aufsteigen von Blaseninhalt, auch soweit er nicht Lösungen von Stoffen darstellt, nur eine geringe selbständige Bedeutung zugeschrieben, so kommt denselben, wie es scheint, für die Verbreitung corpusculärer Theile in der Niere ein beträchtlicher Werth zu. Das Nierenbecken muss für gewöhnlich unter dem Drucke stehen, der geringer ist als der Druck in den Harnkanälchen, weil sonst eine Harnentleerung unmöglich wäre. Die aus der Blase unter mehr oder minder erhöhtem Drucke aufsteigende Masse ändert demnach im Nierenbecken die für die Aufnahme des Harnes in dasselbe günstigen Verhältnisse. Der in den Harnkanälchen befindliche Harn wird, falls die Druckerhöhung im Nierenbecken genügend ist, sich rückwärts bewegen, und in die Harnkanälchen der Inhalt des Nierenbeckens eintreten müssen.

Hierbei scheint es mir gleichgültig zu sein, ob es der auf die Blase acut wirkende und nach oben fortgepflanzte künstliche Injectionsdruck oder der Druck ist, der bei Retention durch die Kräfte der sich contrahirenden Blasenwand, resp. der Uretermuskulatur den Blaseninhalt in die Höhe treibt. Nur graduelle Unterschiede in der Weite der Verbreitung dürften dadurch bedingt werden.

Eine andere Art der Verbreitung von dem Nierenbecken aus in die Niere hinein, vielleicht durch Diffusion, kann nicht in Frage

kommen, da es sich in diesen Versuchen ausser Wasser wesentlich um gröbere, feste, in Wasser und Gewebssäften unlösliche Körper handelt, die ausserhalb der Gesetze der Diffusion stehen.

Eine dritte Möglichkeit, an die man denken könnte, nämlich, dass weisse Blutkörperchen den Ultramarinfarbstoff umschliessen und weiter tragen, kann aus mehreren Gründen zurückgewiesen werden; denn der spontan oder künstlich sich vollziehende Eintritt von Blaseninhalt in das Nierenbecken würde den Austritt von weissen Blutkörperchen nur veranlassen, wenn die fremde Substanz reizend, resp. entzündungserregend wirkte. Dies lässt sich in den vorstehenden Versuchen ausschliessen. Aber selbst, wenn es der Fall wäre, so würde eine Entzündung mit consecutiver Diapedese von weissen Blutzellen aus Mangel an Zeit nicht in denjenigen Versuchen haben entstehen können, die nach der acuten Rückfluth von Blaseninhalt in das Nierenbecken alsbald auch unterbrochen wurden, und bei denen trotzdem eine Verbreitung von Fremdkörpern in den verschiedensten Theilen der Niere erwiesen wurde.

Und schliesslich giebt es noch einen Grund, der gegen eine solche Annahme sprechen würde. In gleicher Verbreitung wie der Farbstoff fanden sich die grossen Diatomeen, von denen die meisten ein Vielfaches des Durchmessers eines weissen Blutkörperchens besitzen, also auch nicht von einem solchen umschlossen und fortgetragen werden können. Somit muss der Eintritt des Farbstoffes in die genannten drei Kanäle sich auf eine andere Weise vollziehen.

Sicher scheint mir zu sein, dass ein primärer Eintritt des fremden Inhaltes des Nierenbeckens in die Gefässe nicht zu Stande kommt, dass es vielmehr entweder die Harnkanälchen sind, die sich von der Papille aus direct bei hohem Druck, vielleicht unter Zurückgetriebenwerden ihres Inhaltes damit füllen, oder die Lymphwege, die den Farbstoff aufnehmen.

In Versuch Nr. X fand sich derselbe, wie die Zeichnung in eindeutiger Weise darthut, nach 7 1/2 Stunden strangartig von der Papille an bis zur Rindensubstanz in den Harnkanälchen, während die Blutgefässe wenig oder gar nichts davon enthielten. Hierdurch wird gleichzeitig auch die vielfach gemachte Annahme widerlegt, dass bei einer stärkeren Füllung des Nierenbeckens mit Flüssigkeit ein Rücktritt in die Harnkanälchen deswegen nicht zu Stande kommen könne, weil eine Papillencompression eintreten müsste. In diesem Versuche war der Injectionsdruck mässig, und die Blase nur so gefüllt, dass sie noch den Eindruck einer schlaffen machte.

Dass ein hoher Druck unter günstigen Versuchsbedingungen einen noch stärkeren Erfolg zeitigen muss, ist klar. Unter solchen Verhältnissen erkennt man dann, dass auch die beiden anderen Kanalsysteme, nämlich Lymphräume und Gefässe, ebenfalls von der Invasion der fremden Stoffe betroffen werden. Dies geht z. B. aus Versuch XII hervor (vid. die Zeichnung), in dem sowohl an der Papille als auch reichlich in den Lymphwegen und Venen Farbstoff zu finden war.

Die Vermuthung, die vielleicht gehegt werden könnte, dass derselbe erst secundär auf dem Wege: Lymphbahnen, Venen, Arterien in die Harnkanälchen eingeschwemmt worden sei, kann, selbst wenn man die für mich noch zweifelhafte, aber doch behauptete Unfähigkeit des Nierenbeckens zu resorbiren, annimmt, dadurch widerlegt werden, dass auch in den acut beendeten Versuchen dasselbe Resultat erhalten wurde. Ausserdem aber, was beweisender ist, verfüge ich über Versuche, in denen die Anordnungen folgendermaassen getroffen worden waren: Der rechte Ureter wurde an der Blase und auch die Vena und Arteria renalis sinistra, resp. nur die Arteria renalis sinistra abgebunden, die linke Niere gelockert, auf ein flaches Uhrglas gelagert und dann die Injection in die Blase ausgeführt. Auch in solchen Versuchen fand sich der Farbstoff nach dem Aufsteigen aus der Blase in Harnkanälchen.

Schon ein anderer Umstand weist darauf hin, dass die in einzelnen Versuchen beobachtete, strangartige Ausfüllung der Harnkanälchen von der Papille an aufwärts mit Farbstoff nur durch directes Eindringen desselben vom Nierenbecken aus zu Stande gekommen sein konnte, weil sonst die Glomeruli, resp. die Kapseln in viel stärkerer Weise den Farbstoff hätten besitzen müssen. Nur ganz vereinzelt wurden aber (Versuch X und V) an der Wand des Glomerulus, um diesen oder mitten in ihm Farbstoffkörnchen wahrgenommen.

Somit dürfte der directe Eintritt von Fremdkörpern in die Harnkanälchen vom Nierenbecken aus erwiesen sein.

Viel ergiebiger zeigt sich freilich der zweite Weg, nämlich die Lymphräume für die Aufnahme des Farbstoffes. Hindernisse für den Eintritt desselben in sie giebt es nicht. Sie sind überall, und von — man könnte fast sagen — jedem Punkte der Niere aus können sie nicht nur selbst gefüllt werden, sondern auch als Vermittler für den Uebertritt von fremden Stoffen in die Blutgefässe dienen. Die klare Erkenntniss der Art einer solchen Verbindung in anatomischer und physiologischer Hinsicht zwischen diesen beiden Kanal-

systemen besitzen wir nicht. Sie muss aber gerade in der Niere — dies lässt sich aus diesen Versuchen erschliessen — eine sehr innige sein.

Sind es Saugkräfte, die von den Gefässen her, gleichsam wie eine Bunsen'sche Pumpe, auf die Anfangstheile der Lymphwege wirken und deren Inhalt ansaugen?

Ein Blick auf die Versuche (Nr. XII, XIV, IX, V) lehrt, wie die Beziehung zwischen Lymphbahnen und Gefässen auch unter den pathologischen Versuchsbedingungen zum Ausdruck kommt. Reichliches Eingedrungensein von Farbstoff in die ersteren geht meistens parallel mit demselben Zustande in den letzteren. Auch hier theile ich den auf die Stomata der Lymphwege vom Nierenbecken aus wirkenden pathologischen Druckkräften einen entscheidenden Einfluss bezüglich der in sie eintretenden Massen zu, und ein Theil der Druckhöhe wird zweifellos auch darüber hinaus für das Eindringen in die Gefässe mehr noch als die den letzteren vielleicht zukommende Saugwirkung bestimmend sein. Es ist dies aus der stellenweise vollkommenen Ausfüllung der Lymphgefässe zu erschliessen, die sich sogar als gefärbte Stränge von verschiedenen Stellen des Nierenbeckens, auch von der Papille aus in die Niere hinein verfolgen lassen. Die mikroskopische Untersuchung lässt gerade sie als vorzugsweise an der Invasion des fremden Inhaltes des Nierenbeckens betheiligt erkennen, gleichgültig, ob es sich um die perivasculären oder peritubulösen Lymphgänge handelt. In entsprechender Menge participiren dann die venösen Gefässe, die in einzelnen Versuchen auf dem Durchschnitt bei mikroskopischer Beobachtung mit Farbstoff ausgefüllt erschienen.

Die Lymphwege sind somit als die wesentlich in Frage kommenden Eingangspforten für den Inhalt des Nierenbeckens anzusehen, der unter einem höheren Druck als dem normalen steht.

Ein solcher erhöhter Druck, an dessen Zustandekommen vielleicht auch einmal energische Contractionen des mit Muskeln versehenen Nierenbeckens und der Kelche betheiligt sind, kann zweifellos auch pathologisch dann zu Stande kommen, wenn Tumoren und Fremdkörper, wie z. B. Concremente, den Uretereingang am Hilus theilweise oder ganz verlegen, oder eine Rückfluth von Blaseninhalt mit Bacterien, Blut etc. durch eine Antiperistaltik des Ureters zu Stande gekommen ist. So erklären sich auch jene allgemeinen Krankheitssymptome bei Blasen- und Nierenleiden, die den Charakter von infectiösen tragen. Der Uebertritt solcher Massen in die Blutgefässe muss sich hierbei so vollziehen, wie er in den zuvor berichteten Versuchen zu Stande gekommen ist.

3. *Gehen unter verschiedenen Versuchsbedingungen fremder Inhalt des Nierenbeckens, resp. feste, in ihm vertheilte Körper in das Blut und von dort in entferntere Körperorgane über?*

Nach dem bisher Mitgetheilten traten Flüssigkeit und darin vertheilte Körper, die aus der Blase in das Nierenbecken, auch spontan aufgestiegen waren, von dem letzteren aus auch in die Blutgefässe über. Es war von vornherein anzunehmen, dass eine Weiterführung derselben, z. B. in das Herz, möglich sein würde, falls die Circulationsverhältnisse durch den Versuch selbst keine Störung erleiden würden. Durch seine Beständigkeit erwies sich auch hier für das Aufsuchen im Herzen, der Leber u. s. w. am geeignetsten das grüne, resp. blaue Ultramarin. Um jeden Irrthum auszuschliessen, fügte ich zu dem Farbstoff noch die Diatomee Melosira nummulans, die sich ebenso prägnant durch ihre Gestalt und ihre Theilung in der Mitte, wie das Ultramarin durch seine Farbe von der Umgebung abhebt.

Es ist bereits eine Angabe darüber vorhanden, dass Flüssigkeiten, die in den Ureter bei mässigem Drucke injicirt würden, in die Nierenvenen übertreten können. Poirier[1]) theilte in einer Sitzung der biologischen Gesellschaft in Paris mit, dass ihm unter vielen, zu anatomischen Zwecken ausgeführten Injectionen in die Ureteren todter Thiere und Menschen mehrfach es vorgekommen sei, dass die Injectionsmasse — es war Wasser —, ohne dass Gewalt angewandt wurde, in die Vena renalis eingedrungen sei (il arrive fréquemment que l'injection après avoir rempli l'urétère et les bassinets passe dans la veine rénale injectant successivement les branches, puis le tronc de ce vaisseau). Ein Versuch, den er an einem chloroformirten Hunde anstellte, ergab das gleiche Resultat. Nach Einspritzung von 30 ccm Wassers in drei Absätzen in einen Ureter wurde die Niere dicker, und die Injectionsflüssigkeit ergoss sich durch die Vena renalis im Strome. Dieser Versuch, der, wie Poirier sich ausdrückt, eine wahre Nierenwaschung darstellt, wurde noch an dem anderen Ureter desselben Thieres mit dem gleichen Erfolge wahrgenommen, ist aber eigenthümlicherweise später nicht wiederholt und weiter verfolgt worden.

Die Art der Anordnung dieses einen Versuches ist nicht geeignet, eine Vorstellung über eine Reihe von daran sich knüpfenden Fragen zu geben, während das Resultat zweifellos richtig ist.

---

1) Sur quelques phénomènes consécutifs aux injections urétérales, Compt. rend. de la Société de Biologie, Séance du 18 juill. p. 585.

Schon nach den Ergebnissen meiner bisherigen Mittheilungen ist die Möglichkeit eines solchen Uebertrittes aus dem Nierenbecken in die Venen vorhanden. Diese beweisen, dass sogar feste Körper, die viel grösser als die rothen, resp. weissen Blutkörperchen sind, in die Blutgefässe eintreten und mit dem Blute circuliren können.

Den Kreis dieser Thatsachen kann ich nun aber auch noch durch die Angabe erweitern, dass es in der That möglich ist, aus der durchschnittenen, centralwärts abgebundenen Nierenvene mit Blut gemischten Farbstoff heraustreten zu sehen, nachdem dieser aus der Blase in das Nierenbecken gelangt ist. Das Gelingen dieses Versuches hat man nicht in seiner Hand, vorausgesetzt, dass die Injection in die Blase vorgenommen worden ist. Bedingung ist jedenfalls ein ziemlich hoher Injectionsdruck. Die Möglichkeit eines positiven Resultates ist besonders gross, wenn man nach der Farbstoffaufschwemmung Luft in die Blase bringt. Da, wo ein höherer Druck nicht ausgeübt wird, und wo allein die, die Rückfluth in das Nierenbecken hinein bedingenden Kräfte, thätig sind, also bei den Retentionsversuchen, müssen auch diese sehr lebhaft wirken, um das angegebene Resultat zu erzielen.

In dem bereits mehrfach angeführten Versuch XXII, bei dem der Inhalt der nach dem Abbinden des Penis noch schlaffen Blase 10 Stunden zurückgehalten wurde, fanden sich Ultramarin und Diatomeen ausser in einer Niere noch im Herzen, den Lungengefässen und der Leber verbreitet. Die Coagula des rechten Herzventrikels wurden auf Objectträgern ausgedrückt. Farbstoff und Melosira nummulans fanden sich bei mikroskopischer Durchsuchung gruppenweise, dicht gedrängt, aber auch vereinzelt vor. Das Blut des linken Ventrikels schien viel weniger von diesen Stoffen zu enthalten als das des rechten. Zahlreich fanden sich dieselben auch in Schabepräparaten der Leber, vereinzelt im Lungenblute. Im Gehirn wurde sowohl in diesem als anderen Versuchen eigenthümlicher Weise sowohl der Farbstoff als die Melosira nicht aufgefunden.

Solchen mehrfachen, positiven Versuchsergebnissen stehen auch negative gegenüber. Ich bin nicht im Stande, eine Erklärung hierfür abzugeben, umsoweniger als die Anordnung der Versuche sowohl in den acut als nach längerer Retention beendeten Versuchen ungefähr die gleiche war.

Für die Beurtheilung pathologischer Vorgänge in den betheiligten Organen sind die positiven Versuche, selbst wenn sie seltener als es hier der Fall ist, einträten, genügend. Sie geben eine Erklärung für secundäre, bisher dunkle, aus Vorgängen in der Niere ableitbare

Zustände, bei denen keine einfache Resorption, sondern ein Eingeschwemmtwerden corpusculärer Theile aus dem Nierenbecken bis zu den grossen abführenden Gefässen und von da in entfernte Körpertheile in Frage kommt. Sie zeigen, dass eine directe Communication zwischen Blase und Herz besteht, die unter Umständen für gelöste und ungelöste Stoffe in umgekehrter Richtung durchfliessbar ist, und die dadurch dem Organismus unter bestimmten Verhältnissen verhängnissvoll werden kann.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. Lewin in Berlin.

Ueber das Eindringen von Luft aus der Blase in das Herz und die Wege dieser Wanderung.

Von

L. Lewin.

(Mit mikroskopischen Beiträgen von Dr. Lommen.)

(Mit Tafel IV und V.)

Der Tod von Thieren durch Luftembolie kann erzeugt werden, wenn Luft in die Harnblase injicirt wird, und der Uebertritt in den Ureter und das Nierenbecken sich vollzogen hat. Diese von Lewin[1]) und Goldschmidt gefundene Thatsache kann bei einiger Uebung unschwer constatirt werden, wenngleich auch hierbei gelegentlich Fehlerfolge vorkommen.

Sowohl in den von den genannten Autoren als von mir allein angestellten Versuchen vollzog sich dieses scheinbar paradoxe Ereigniss fast immer, wie es an der angezogenen Stelle beschrieben worden ist. Die Schilderung der Art des Verlaufes eines solchen Versuches wird den Vorgang indessen plastischer hervortreten lassen.

Einem Kaninchen (Versuch XXIV) wird die Laparotomie gemacht und aufgeschwemmtes Ultramaringrün in die Blase mittelst Gummiball injicirt. Unmittelbar danach steigt die blaue Flüssigkeit empor. Durch Nachlassen oder Steigern des Druckes kann man die blaue Flüssigkeitssäule sich nach oben und unten bewegen lassen. Der Blaseninhalt wird nunmehr abgelassen und Luft in die Blase, deren Wände dabei mässig gedehnt bleiben, eingeblasen. Nach der dritten Einblasung erblickt man in der Vena cava inferior, später auch in der Aorta abdominalis sich hin und her bewegende Luftblasen. Nur noch wenige Athemzüge macht das Thier und verendet dann.

Nach dem Oeffnen des Brustkorbes erscheint die Luft besonders im rechten Ventrikel und den Vorhöfen. Das Schlagen des Herzens geht noch lange nach dem Tode ziemlich rhythmisch vor sich, bis

1) Deutsche Medic. Wochenschr. 1897, Nr. 38, S. 601.



auf den linken Vorhof, der bald unregelmässige Bewegungen macht und bei jeder Contraction eine breite Einziehung erscheinen lässt.

Die Contractionen der Herztheile verursachen jedesmal ein deutlich vernehmbares, knisterndes Geräusch. Etwa 12 Minuten lang nach dem Tode bewegt sich die Flüssigkeitssäule in der Vena renalis synchronisch mit dem Herzen. Später erscheinen solche Bewegungen — die Luftblasen geben hierfür einen vorzüglichen Index ab — nur noch in der Vena cava in unmittelbarer Nähe des Herzens. Nach 45 Minuten schlägt das Herz noch. Der angeschnittene linke Ventrikel lässt nur wenig lufthaltiges Blut, die anderen Herzhöhlen reichliche Schaumblasen besitzendes austreten.

In den meisten Versuchen geht ein eigenthümliches, piepsendes Geräusch dem deutlich erkennbaren Eintritt von Luft in die Vena renalis voraus, und alsbald vernimmt man aus der Brusthöhle heraus ein knisterndes Ticken. Der rechte Vorhof wird oft durch die Luft, die in ihm zu Schaum geschlagen wird, ganz transparent, und man kann in ihm hellrothes Blut sich stark bewegen sehen.

Der Eintritt und der Verlauf dieser eigenthümlichen Erscheinungen vollzieht sich stets mit nur geringen Abweichungen von dem geschilderten Typus so gleichmässig, dass das darüber Mitgetheilte alles Wissenswerthe umfasst.

Das weitere Interesse erweckte naturgemäss die Frage, auf welchem Wege die Luft durch die Niere in das Herz gelange?

Die directe Beobachtung lehrte hier alsbald absolut sicher die Thatsache kennen, dass die Nierenvene die directe Vermittlerin zwischen der Niere und dem Herzen für den Durchgang der Luft bilde. Bei einem laparotomirten Kaninchen (Versuch IV, 20. Jan. 1897), wurden die Vena und Arteria renalis sinistra central unterbunden, durchschnitten, und jeder der beiden peripherischen Gefässstümpfe auf einem Deckgläschen, auf dem sich einige Tropfen Wasser befanden, so befestigt, dass das offene Gefässlumen im Wasser lag. In die Blase wurde zuerst Ultramarin injicirt, das alsbald zum Nierenbecken aufstieg, und dann Luft nachgeblasen. Mehrmals konnte hierbei das directe Austreten Anfangs von Luft, später von Luft und Ultramarin aus der Vena renalis constatirt werden.

War so der Hauptweg erkannt, so handelte es sich nun darum, den Weg in der Niere selbst zu verfolgen. Ich kann davon Abstand nehmen, hier eine ganze Anzahl von einzelnen, für diesen Zweck angestellten Versuchen mit mikroskopischen Durchsuchungen der Nieren, die ebenfalls Herr Lommen in liebenswürdiger Weise vor-

genommen hat, detaillirt anzuführen. Im Wesentlichen war die Versuchsanordnung in denselben die gleiche, wie sie in der vorstehenden Arbeit eingehend geschildert wurde. Gewöhnlich genügten nach der Ultramarininjection in die Blase zwei bis drei Lufteinblasungen, um die Luft sich in der Vene zeigen zu lassen.

Das Mikroskop lehrte, dass vorzugsweise die Lymphwege, demnächst die Gefässe und relativ am wenigsten die Harnkanälchen von dem durch die Luft vorgetriebenen Ultramarin enthielten. Die Verhältnisse für das Vordringen von Luft in der Niere bis zu der Vena renalis liegen selbstverständlich günstiger wie für Lösungen oder gar Aufschwemmungen von festen Körpern. Dies macht sich deutlich genug bemerkbar in dem so schnellen Zurücklegen des Weges bis zum Herzen bei einem Drucke, der nicht höher ist als der für Injectionen von Flüssigkeiten angewandte. Der mitgerissene Farbstoff giebt uns die Spur des zurückgelegten Weges, der nach den mikroskopischen Untersuchungen vier Etappen besitzt: Nierenbecken, Lymphräume, Venen, Herz.

Der folgende Versuch wird am besten diese Verhältnisse erläutern.

Versuch XI. 17. Febr. 1897. (Hierzu Fig. 11 und 11a.)

Kleines Kaninchen. Laparotomie in Aethernarkose. Abbinden der Arteria renalis sinistra und der Art. und Vena renalis dextra. Injection von blauer Ultramarinaufschwemmung in die Blase, Aufsteigen derselben nach ca. 6 Minuten in die Ureteren. Nach mehrmaligen Einblasungen von Luft erfolgt unter den geschilderten Erscheinungen der Tod durch Luftembolie. Das Herz enthält Luft und schlägt sie in den Vorhöfen zu deutlich erkennbarem Schaum.

Mikroskopischer Befund.

Linke Niere: Uebersichtsbild Fig. XI. Schon makroskopisch erkennbar liegt an einer Seite des Recessus der blaue Farbstoff dick gehäuft. Von der Papillenspitze gehen feine, blaue Streifen bis zur Rindengrenze; dieselben sind Lymphgefässe und Capillaren.

In einem Querschnitt an der Grenzschicht sieht man viele Venen neben einander sämmtlich mit Farbstoff gefüllt. Vereinzelt erscheint der Farbstoff auch in Harnkanälchen (Detailbild Fig. 11a).

Rechte Niere: An und in Harnkanälchen findet sich viel Farbstoff, ebenso in den Capillaren, Venen bis zur Corticalis.

Trotz vieler darauf gerichteter Bemühungen gelang es nicht, Zerreissungen mit capillären Blutungen in der Niere zu erweisen, so dass angenommen werden kann, dass der Uebertritt von Luft von

den Lymphräumen in die Venen sich auf einem präformirten Wege vollzieht, zu deren Begehbarkeit nichts anderes nothwendig ist als ein erhöhter Druck vom Nierenbecken aus, zumal die Nierenvenen keine Klappen besitzen, die ein Hemmniss darstellen könnten.

Es liegt ja natürlich nahe, an eine Zerreissung in der Niere durch einen zu hohen Injectionsdruck zu denken, und Poirier[1]) hat diese Ursache für den Uebertritt von Wasser aus dem Ureter in die Vena renalis, diese „filtrage à rebours“, auch angenommen. Indessen stehen dieser Annahme folgende Bedenken gegenüber:

In der vorstehenden Abhandlung wurde der Nachweis einwandsfrei erbracht, dass auch feste Körper den gleichen Weg vom Ureter zum Herzen zurücklegen können, nachdem sie sowohl bei mässigem Drucke in die Blase gebracht worden, als auch spontan bei Retention aus der Blase in die Niere aufgestiegen waren. Will man nicht gerade diesen Thatsachen Gewalt anthun und vielleicht annehmen, dass die natürlichen Kräfte, die den Rückstrom in die Nieren veranlassten, ebenfalls Zerreissungen zu Wege brachten, so bleibt nur die Annahme übrig, dass der von der Luft in der Niere zurückgelegte Weg ein natürlicher ist.

Noch eine andere Thatsache spricht hierfür, nämlich die Möglichkeit, von der Vena renalis aus ureterwärts Flüssigkeit und Luft hindurchpassiren zu lassen.

Dass bei einem übermässigen Injectionsdruck oder einer acuten Ueberladung der Niere mit fremden Stoffen schliesslich nach maximaler Blähung und Dehnung aller Theile auch Ruptur zu erzielen ist, bedarf keiner Erwähnung, und ist dies auch Poirier bei seinen Wasserinjectionen, nachdem er nach 30 g noch 10 g einspritzte, vorgekommen. Dieses Extrem gestattet keinen Schluss auf die Verhältnisse, die in den Versuchen von Lewin und Goldschmidt und meinen eigenen herrschten.

Dafür, dass auch in die Harnkanälchen von der Papille aus ein Eindringen der Luft möglich ist, liefert das Vorkommen des Farbstoffes in denselben den Beweis. Auch an und in der Kapsel des Glomerulus fand er sich.

Derselbe wanderte aber in dem mitgetheilten Versuche, wie in anderen, auch den letzten Theil des Weges, den die Luft zurücklegte, nämlich bis zum Herzen und von dort weiter in andere Organe. Er fand sich in der Vena renalis hart am Eintritte in die Niere, im Herzmuskel und im Blute der Vorhöfe.

---

1) Comptes rend. et Mém. de la Société de Biologie. Paris 1891, p. 585.

Es erübrigt zuletzt noch, auf die pathologische Bedeutung der genannten Verhältnisse kurz einzugehen.

Das Vorkommen von Luft in der Blase wird u. A. beobachtet, wenn zur Blasenausspülung eine mangelhaft functionirende oder unvollständig gefüllte Spritze verwandt wurde. Dieser Art der Pneumaturie schreibt Guyon[1]) keine üblen Folgen zu, wenngleich er es für angezeigt hält, die Luftblasen möglichst zu entfernen, um nicht der Entstehung von Cystitis Vorschub zu leisten. Es kann nach den bisherigen Ausführungen keinem Zweifel unterliegen, dass die letztgenannte Eventualität gegenüber der Möglichkeit des Vordringens der Luft in die Niere und von dort in die Nierenvene eine relativ belanglose ist.

Um wieviel mehr Gefahr birgt aber die kürzlich angegebene Methode der Behandlung tuberculöser Cystitis in sich, bei der Ramond[2]) zuerst 90 und dann 180—270 ccm sterilisirter Luft in die Blase, wie er ausdrücklich angiebt, mit grosser Kraft injicirt? Hier ist die Möglichkeit des directen Uebertrittes in das Herz eine so drohende, dass nicht dringend genug auf sie hingewiesen werden kann.

Sache der Klinik wird es nun sein, auf Grund der mitgetheilten experimentellen Ergebnisse sich eingehender mit der Casuistik jener Fälle von Blasen- und Nierenleiden zu beschäftigen, die ohne direct erkennbaren Grund zu schweren Allgemeinerkrankungen, resp. zu acutem tödtlichen Ausgange geführt haben. Gasansammlungen innerhalb des uropoëtischen Systems werden u. A. hierbei als nosologisch bedeutsam eine besondere Berücksichtigung erfahren müssen.

---

1) Die Krankheiten der Harnwege, übers. von Kraus und Zuckerkandl, Bd. I, Wien 1897, S. 423.

2) The Therapeutic Gazette, 1897, S. 453.

XVIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe.

2. Ueber das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselproduct.

Von

Dr. Hugo Wiener.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

I.

Zur Beobachtung des intermediären Stoffwechsels sind bisher nur eine geringe Anzahl Versuchswege bekannt. Es schien daher gerechtfertigt, folgenden Gedanken experimentell zu prüfen, durch den wir möglicher Weise zu einem neuen Verfahren und zu neuen Kenntnissen über jene dunkle Seite des Lebenschemismus gelangen könnten. Die aufgeworfene Frage lautet: Ist es möglich, durch quantitative Hippursäurebestimmungen nach Darreichung von Benzoësäuren eben gewissen Stickstoff enthaltenden Substanzen solche kennen zu lernen, die bei ihrem Abbau im thierischen Körper durch ein intermediäres Glykokollstadium hindurchgehen, die also gewissermaassen Vorstufen des Glykokolls sein können?

Zu diesen Versuchen konnten nur Kaninchen verwendet werden. Wie nämlich Bunge und Schmiedeberg[1]) nachgewiesen haben, findet beim Hunde die Hippursäuresynthese nur in der Niere, beim Kaninchen hingegen nach Salomon[2]) unter Betheiligung aller Organe statt.

Ferner besteht noch ein weiterer, für die Lösung unserer Frage wichtiger Gegensatz zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern.

Wie Schmiedeberg[3]) und später Minkowski[4]) gezeigt haben,

1) Ueber die Bildung der Hippursäure. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI, S. 233.

2) Ueber den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. III, S. 365.

3) Ueber Spaltungen und Synthesen im Thierkörper. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIV, S. 379.

4) Ueber Spaltungen im Thierkörper. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVII, S. 445.

tritt beim Hunde durch ein Ferment, welches sie auch isoliren konnten und Histozym nannten, wieder eine theilweise Spaltung der einmal gebildeten Hippursäure in Benzoësäure und Glykokoll ein, so dass der Gehalt des Harnes an freier und gebundener Benzoësäure die algebraische Summe der stattgehabten Synthese und nachträglichen Spaltung darstellt, während dies beim Kaninchen nicht der Fall ist. Mit Sicherheit wiesen das letztere Verhalten auch Van de Velde und Stokvis[1]) nach, welche auch ausschliessen konnten, dass beim Kaninchen eine etwaige Spaltung im Blute und Wiederzusammensetzung in der Niere eintritt. Man kann also aus dem Gehalt des Harnes an mit Benzoësäure verbundenem Glykokoll beim Hunde nicht ohne Weiteres auf den Glykokollvorrath des Organismus schliessen, und da man über das Ausmaass der Spaltung nichts Sicheres weiss, so eignen sich diese Thiere überhaupt nicht dazu, die vorliegende Frage zu entscheiden.

Aber noch eine andere Fehlerquelle musste vermieden werden. Füttert man ein Kaninchen mit einer bestimmten Menge Benzoësäure, so dauert es, wie meine Versuche lehrten, 4 Tage, bis die ganze Menge, theils als freie, theils als gebundene Benzoësäure ausgeschieden wird. Da nun der Kaninchenharn alkalisch oder nur sehr schwach sauer reagirt, so könnte es sehr leicht geschehen, dass ein Theil der Hippursäure nachträglich wieder zersetzt wird, wie dies Van de Velde und Stokvis beobachtet haben wollen. Durch Zusatz einer kleinen Menge Formaldehyd, welche bei der späteren Verarbeitung des Harnes gar nicht störte, konnte ich, wie ich mich durch einige Versuche überzeugte, diesen Fehler vollständig ausschalten. Es fand sich weder nach Fütterung mit Hippursäure in der viertägigen gesammelten Harnmenge, noch nach Zusatz von Hippursäure zu einem normalen Kaninchenharn und viertägigem Stehen, sobald die Harne mit Formaldehyd versetzt waren, eine Spur freier Benzoësäure.

Zu den quantitativen Bestimmungen bediente ich mich der von Jaarsveld und Stokvis[2]) angegebenen Methode mit kleinen Modificationen. Der viertägige Harn wurde durch Zusatz von Na_2CO_3 schwach alkalisch gemacht, fast bis zur Trockene eingedampft und mit Alkohol extrahirt. Damit die Extraction möglichst vollständig geschehe, habe ich den Harn in einem Kölbchen abgedampft, und um die Zeit des Abdampfens abzu-

1) Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäurezerlegung im lebenden Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVII, S. 189.

2) Ueber den Einfluss von Nierenaffectionen auf die Bildung von Hippursäure. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X, S. 268.



kürzen, einen Luftstrom continuirlich über die Flüssigkeit mittelst einer Druckpumpe geblasen. Der Alkoholauszug wurde filtrirt, der Alkohol am Wasserbad verjagt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit verdünnter H_2SO_4 angesäuert und in den Schwarze'schen Extractionsapparat gespült. Während nun Jaarsveld und Stokvis mit Essigäther extrahiren, habe ich, um auch die freie Benzoësäure, die in Essigäther schwer löslich, vollständig zu erhalten, nach dem Vorschlage von Kronecker [1]) auch mit Aether extrahirt, nur dass ich die Extractionen nicht, wie Kronecker, hinter einander vornahm, sondern auf einmal mit einem Gemisch von Aether und etwas Essigäther extrahirte. Das Extract wurde nun am Wasserbad von dem Aether-Essigäthergemisch befreit, wozu wegen des höheren Siedepunktes des Essigäthers eine etwas höhere Temperatur nöthig war. Der Rückstand wurde in heissem Wasser gelöst, wieder in den Extractionsapparat hineingespült und mit Petroläther (Fraction mit dem Siedepunkte 30—60° C.) extrahirt. In den Auszug geht nur die freie Benzoësäure über. Der Petroläther wurde in einem Kölbchen bei Zimmertemperatur, während gleichzeitig ein Luftstrom über die Flüssigkeitsoberfläche gesaugt wurde, abgedampft, wobei die Benzoësäure in völlig weissen, glänzenden Nadeln auskrystallisirte und schliesslich das Kölbchen durch Luftdurchleiten bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Der Rückstand aus dem Extractionsapparat wurde in ein Kölbchen gebracht, mit 10 ccm einer 35 procentigen Natronlauge versetzt und eine Stunde im Kochen erhalten. Dabei wird, wie ich mich überzeugte, die Hippursäure vollständig gespalten. Die Lösung wurde nun mit verdünnter H_2SO_4 bis zu stark saurer Reaction angesäuert, wieder in den Extractionsapparat gebracht und nochmals mit Petroläther extrahirt, das Extract wieder wie oben behandelt. Die nunmehr gefundene Benzoësäure ist die Menge der gebundenen Säure.

Als Beleg will ich nur anführen, dass ein Harn mit 0,2032 g Hippursäure, entsprechend 0,1384 g Benzoësäure versetzt wurde. Nach obigem Verfahren wurden wiedergefunden 0,1343 g Benzoësäure. Eine derartige Hippursäurebestimmung dauert 3—4 Tage.[2])

II.

Jeglicher Schluss auf Bildung von Glykokoll aus einer injicirten Substanz setzt die Kenntniss des normalen Glykokollbestandes des Versuchsthieres voraus. In der umfangreichen Hippursäureliteratur fehlen Rücksichtnahme auf dieses Moment, und auch alle Angaben in dieser Richtung.

Ich begann somit in steigenden Dosen Benzoësäure zu füttern, um die Durchschnittswerthe des Glykokollvorrathes kennen zu lernen. Schon nach Darreichung von ca. 1 g Benzoësäure, die in Form ihres

1) Ueber die Hippursäurebildung beim Menschen in Krankheiten. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVI, S. 344.

2) Bei der Ausarbeitung der Bestimmungsmethode der Hippursäure hatte ich mich der Unterstützung Prof. Hofmeister's zu erfreuen, wofür ich ihm meinen wärmsten Dank abstatte.

Natronsalzes mit der Schlundsonde eingeführt wurde, erschien die grösstmögliche Menge gebundener Benzoësäure im Harn. Durch Steigerung der Dosis über diese Grenze konnte ich nämlich keine Vermehrung der gebundenen, sondern nur der freien Benzoësäure im Harne erzielen. Auch ist der Steigerung der Benzoësäurezufuhr sehr bald eine Grenze gesetzt, da schon bei Gaben von 1,7 g pro Kilo Thier sämmtliche Thiere (mit Ausnahme eines, welches bei 1,99 g pro Kilo nur schwere Vergiftungserscheinungen darbot, aber schliesslich durchkam), unter folgenden, von verschiedenen Autoren, u. a. von Kobert[1]), ausführlicher beschriebenen Intoxicationserscheinungen zu Grunde gingen.[2]) Beiläufig 1/4 Stunde nach der Darreichung einer toxischen Dosis sitzt das Thier zusammengekauert im Käfig. Alsbald sinkt der Kopf des Thieres auf die Unterlage, es stellen sich Paresen der Extremitäten ein, dann treten anfallsweise klonische und tonische Krämpfe in den Kaumuskeln und den Extremitäten, schliesslich Opisthotonus auf. Nach jedem solchen Anfall sind die Paresen stärker ausgesprochen. Es kommt zu Paresen der Athemmuskeln, und unter diesen Erscheinungen, zu denen sich noch starker Durchfall gesellt, gehen die Thiere zu Grunde.

Folgende Tabelle zeigt nun die Werthe, die ich bei dieser Untersuchung erhalten habe.

Tabelle I.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Thieres	Benzoësäuregabe		Ausgeschiedene freie Benzoësäure		Ausgeschiedene gebundene Benzoësäure		Summe von a u. b
		im Ganzen g	pro Kilo Thier g	a im Ganzen g	pro Kilo Thier g	b im Ganzen g	pro Kilo Thier g	g
1.	1500 g	1,527	1,018	0,2556	0,1704	1,2518	0,8345	1,5074
2.	1000 g	1,018	1,018	0,1578	0,1578	0,8224	0,8224	0,9802
3.	1500 g	2,347	1,56	0,6176	0,4117	1,1732	0,7821	1,7908
4.	1540 g	2,356	1,53	0,6433	0,4177	1,2250	0,7955	1,8683
5.	1100 g	1,683	1,53	0,2232	0,2009	0,9240	0,8316	1,1472

Aus dieser Tabelle ersieht man, dass die Werthe für gebundene Benzoësäure ausserordentlich constante sind und bereits bei Fütterung mit 1 g Benzoësäure pro Kilo Thier ihr Maximum erreicht haben. Sie schwanken zwischen **0,7821** g und **0,8345** g pro Kilo. Dement-

1) Zusammenstellung über Bildung und Nachweis der Benzoësäure. Schmidt's Jahrbücher Bd. CLXXXV, S. 113.

2) Die Versuchsthiere wurden, was von Wichtigkeit ist, längere Zeit bei Trockenfutter im Laboratorium gehalten.

sprechend müssen wir sagen, dass der Glykokollvorrath des Kaninchenorganismus ein sehr constanter, aber sehr geringer ist. Er schwankt, wie sich durch Rechnung ergiebt, zwischen **0,3276** g und **0,3496** g **pro Kilo.** Die Tabelle zeigt aber noch eine andere Thatsache. Vergleicht man die Summe der ausgeschiedenen Benzoësäure mit den Mengen, die eingeführt wurden, so sieht man, dass bei geringen Gaben die ganze Menge im Harn wiedergefunden wurde, während bei den grösseren Gaben stets ein constanter Verlust von etwa 0,5 g zu beobachten ist. Dies kann in zwei Momenten seine Erklärung finden. Entweder es wird bei Benzoësäurefütterung ein kleiner Theil im Körper verbrannt, gegen welche Annahme aber der Umstand spricht, dass bei geringen Gaben kein Verlust auftritt; oder ein Theil der Benzoësäure wird nicht resorbirt und geht mit den Fäces ab. Für diese zweite Möglichkeit spricht eben die Thatsache, dass die Verluste erst bei höheren Dosen vorhanden sind, bei welchen sich bei den Thieren Durchfall einstellt. Ich habe zwar in einem Falle, in dem wieder der constante Verlust von ca. 0,5 g vorhanden war, die gesammelten Fäces und den gesammten Darminhalt quantitativ auf Benzoësäure nach einer von Bondzynski[1]) für die Bestimmung von Salicylsäure in den Fäces angegebenen Methode untersucht, konnte aber nur einen ganz geringen Theil, nämlich 0,02 g Benzoësäure, auf diese Weise wiederfinden. Diesem eigentlich negativen Resultate möchte ich aber nicht allzuviel Gewicht beilegen, da ich eben diese Untersuchung nur in einem Falle ausführte und mich nicht weiter durch eine systematische Untersuchungsweise von der Brauchbarkeit dieser Methode für die Benzoësäurebestimmung überzeugte. Es bleibt dennoch die eben besprochene zweite Möglichkeit zur Erklärung des constanten Verlustes, als den Thatsachen am besten entsprechend, am wahrscheinlichsten.

Da nun, bei einer Benzoësäuregabe von 1,5 g, der höchsten noch nicht letalen Dosis, nur 1 g resorbirt wird und davon ca. 0,8 g als gebundene Benzoësäure ausgeschieden werden, so waren bei einer etwaigen Vermehrung des Glykokollbestandes durch irgend welchen Eingriff der weiteren Bindung von Benzoësäure und daher dem Nachweise der Glykokollvermehrung enge Grenzen gesteckt. Es lag daher nahe, eine andere aromatische Säure, die sich mit Glykokoll paart, und die in grösseren Dosen ungiftig ist, zu verwenden. Ich versuchte es mit der Thiophensäure, die ich mir aus Acetothienon

1) Ueber das Verhalten einiger Salicylsäureester im Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII, S. 88.

darstellte. H. Levy[1]), der mit derselben experimentirte, sagt: „Kaninchen wurde das Natronsalz in täglichen Dosen von 2 g subcutan injicirt, und darnach machten sich keine pathologischen Erscheinungen bemerkbar.“ Ich gab aber diese Substanz, so wie die Benzoësäure, per os. Ein Thier ging mir bei Fütterung von 2 g per Kilo bereits am nächsten, ein Thier am 4. Tag unter denselben Erscheinungen, wie bei der Benzoësäurevergiftung zu Grunde, so dass ich wieder zur Benzoësäurefütterung zurückkehrte, den oben angeführten Uebelstand aber schaltete ich wenigstens dadurch theilweise aus, dass ich bis zu einer bereits letalen Dosis stieg. Ich hatte dann gleichzeitig für eine eventuelle Steigerung des Glykokollvorrathes einen, wenn auch nur beiläufigen Anhaltspunkt in der Entgiftung einer solchen hohen Dosis.

Gegen die hier vertretene Anschauung, dass nur ein sehr geringer Theil des stickstoffhaltigen Körperbestandes dauernd oder intermediär als Glykokoll vorhanden ist, lässt sich noch folgender Einwand erheben: die Hippursäurebildung hängt nicht allein von der Gegenwart beider Componenten, sondern noch von unbekannten, den Act der Synthese beherrschenden Bedingungen ab. Vielleicht bedarf es zu einer erhöhten Synthese nur mehr Zeit, vielleicht erlahmt nur die celluläre synthetische Fähigkeit, trotz vorhandenen Glykokolls u. a. m. Diese Einwände wurden durch die unten folgenden Versuche mit Glykokollzufuhr hinfällig, da bei ihnen die Hippursäureausscheidung in demselben Zeitraum kräftige Steigerung erfuhr. Die oben ermittelten Grenzwerthe sind somit nur in der Erschöpfung des Glykokollvorrathes begründet.

Theoretisch bestünde noch ein Weg, um über den Umfang der Glykokollbildung beim Eiweisszerfall Aufschluss zu erhalten. Bekanntlich erscheint der Stickstoff verfütterten Glykokolls als Harnstoff im Harn wieder. Wäre nun das Glykokoll überhaupt eine Vorstufe des Harnstoffes, so könnte man vielleicht durch Benzoësäurezufuhr und damit eintretende Glykokollbindung eine Harnstoffverminderung erzwingen. Versuche in dieser Richtung, die bereits viele Autoren unternommen haben, lieferten jedoch ein entgegengesetztes Resultat und somit gar keinen Aufschluss in dieser Frage. Meissner und Shepard[2]) constatirten nach Benzoësäurefütterung keine Verminderung der Harnstoffausscheidung, die gesammte N-Aus-

1) Ueber das Verhalten einiger Thiophenderivate, insbesondere der α-Thiophensäure im thierischen Stoffwechsel. Inaug. Diss. Königsberg 1889.

2) Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure. Hannover 1866.

scheidung war daher vermehrt. Durch Salkowski[1]) wurde in mehreren Arbeiten, sowie durch Noël-Paton[2]) und C. Virchow[3]) nachgewiesen, dass Benzoësäurezufuhr eine bedeutende Steigerung des Eiweisszerfalles herbeiführt und dadurch zu einer bedeutenden Vermehrung sowohl der Gesammtstickstoff-, als der Harnstoffausscheidung Veranlassung giebt. Muneo Kumagawa[4]) stellte zahlenmässig diese Steigerung fest und fand den Eiweissumsatz meistens um 2—5 Proc., Maximum 20 Proc., vermehrt. C. Virchow fand sogar, dass, namentlich bei mehrmaliger Fütterung mit Benzoësäure, eine Nachwirkung hinsichtlich der N-Ausscheidung zu constatiren ist. Folgender Versuch bestätigt die Befunde der letztgenannten Autoren.

Der Harn eines Kaninchens wurde in dreitägigen Perioden untersucht. In den ersten 3 Tagen schied es 0,5832 g N, davon 0,5208 g $N(\overset{+}{U})$ aus. Am Beginn der zweiten Periode bekam es 1,69 g Benzoësäure. In dieser Periode wurden 1,2789 g N, davon 1,0668 g als $N(\overset{+}{U})$ ausgeschieden. In den nächsten 3 Tagen, in welchen keine Benzoësäure zugeführt wurde, stieg die N-Ausscheidung noch weiter und betrug 3,7461 g N, davon 3,4057 g als $N(\overset{+}{U})$, ging in der nächsten Periode, trotz neuerlicher Zufuhr von 2,54 g Benzoësäure, etwas herunter auf 2,147 g, wovon 1,9429 g $N(\overset{+}{U})$ waren, um in den nächsten 3 Tagen, in welchen nicht gefüttert wurde, auf 1,036 g mit 0,896 g $N(\overset{+}{U})$ weiter zu sinken.

Die Benzoësäure führt also zu reichlichem Eiweisszerfall und verschiebt daher die Werthe für die N-Ausscheidung so bedeutend, dass man auf diese Weise der früher besprochenen Frage nicht näher kommen kann. Aber schon ein Blick auf die erste Tabelle macht es unwahrscheinlich, dass das Eiweiss bei seinem Abbaue nach einem intermediären Glykokollstadium Harnstoff liefert, denn sonst müsste der Körper zu jeder Zeit viel mehr Glykokoll verfügbar haben, als dies thatsächlich der Fall ist. Es genügen, glaube ich,

---

1) Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper etc. Zeitschr. f. pyhsiol. Chemie Bd. I, S. 1. — Zur Wirkung des benzoësauren Natrons. Virchow's Archiv Bd. LXXVIII, S. 530.

2) Die Beziehungen der Harnstoffbildung zur Gallensecretion. Journal of anat. and. physiol. Bd. XX, S. 114 u. 267.

3) Ueber die Einwirkung des benzoësauren und salicylsauren Natrons auf den Eiweissumsatz im Körper. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. VI, S. 78.

4) Ueber die Wirkungen einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweissumsatz im Organismus. Virchow's Archiv, Bd. CXIII, S. 134 u. 394.

die in dieser Tabelle angeführten Zahlen, jede Beziehung des Glykokolls zur Harnstoffbildung im normalen Stoffwechsel auszuschliessen.

III.

Nach Feststellung des Glykokollvorrathes des Körpers einerseits, der toxischen Dose Benzoësäure andererseits, konnte an die Verabfolgung jener Stoffe gegangen werden, die zu einer Erhöhung des Glykokollbestandes, zur gesteigerten Hippursäureausscheidung und hierdurch zu einer Entgiftung hoher Benzoësäuregaben führen könnten. In dieser Richtung war die Zuführung von Glykokoll selbst das nächstliegende. Dies ist bereits von Sprengel[1]) mit positivem Erfolg versucht worden, und doch haben Bunge und Schmiedeberg widersprechende Resultate erhalten. Meine Erfahrungen giebt folgende Tabelle II wieder. Das Glykokoll wurde subcutan gereicht.

Tabelle II.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Thieres	Glykokoll-zufuhr		Benzoësäure-zufuhr		Ausscheidung der freien Benzoësäure		Ausscheidung der gebundenen Benzoësäure	
		im Ganzen	pro Kilo Thier	im Ganzen	pro Kilo Thier	im Ganzen	pro Kilo Thier	im Ganzen	pro Kilo Thier
	g	g	g	g	g	g	g	g	g
6.	1250	1,250	1,000	1,9125	1,536	0,7524	0,6017	1,2672	1,0137
7.	1890	1,500	0,794	4,514	2,389	0,8721	0,4662	2,7909	1,4767
8.	1000	1,000	1,000	1,9935	1,9935	0,3096	0,3096	1,2579	1,2579

Somit fielen meine Versuche gleichsinnig positiv aus; selbst die beträchtliche Gabe von 2,3 g Benzoësäure pro Kilo wurde entgiftet.

Ich wandte mich sodann der Untersuchung der dem Glykokoll homologen Amidosäuren zu. Ihr Schicksal war nach zwei Richtungen hin verfolgenswerth.

Erstens könnte durch meine Versuchsanordnung endgültig festgestellt werden, ob diese Säuren zur Bildung von der Hippursäure homologen Säuren führen. Dieselbe Frage hatten sich Schiffer[2]), der Sarcosin, und Hofmann[3]), der Alanin und Leucin verfütterte, gestellt. Ihre Angaben sind aber in keiner Richtung beweisend, da es unterlassen worden ist, das normale Hippursäurebildungsvermögen der

1) Ueber den chemischen Vorgang bei der Bildung der Hippursäure. Bern 1875.

2) Weitere Beiträge zum Verhalten des Sarcosins im thierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. VII, S. 479.

3) Ueber die Hippursäurebildung in der Niere. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VII, S. 239.

Versuchsthiere zu bestimmen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich z. B. im zweiten Versuch Schiffer's (l. c. S. 481) die Benzoësäure an die physiologisch vorhandene Glykokollmenge gelagert hat und das verfütterte Sarcosin gar nicht zur Synthese herangezogen worden ist. Derartigen Versuchen kommt nur dann eine Beweiskraft zu, wenn die ausgeschiedenen, gebundenen Benzoësäuremengen auf ihre Einheitlichkeit und Zusammensetzung bestimmt werden.

Zweitens aber lassen sich aus dem Uebergang der höheren Amidosäuren in Glykokoll Schlüsse über den Abbau dieser Körper ziehen. Zerfallen nämlich die mit der NH_2-Gruppe verbundenen Kohlenstoffgruppen unter Freiwerden des NH_2-Restes, dann mussten die geplanten Versuche negativ ausfallen. Werden sie jedoch so abgebaut, dass die genannten Gruppen verbunden bleiben, dann war eine Glykokollbildung aus ihnen zu erwarten, eine Frage, die zur Erkenntniss der Vorgänge der Oxydation von Kohlenstoffketten überhaupt, wie z. B. bei der Fettsäureoxydation, von Wichtigkeit wäre. Derartige quantitative Versuche mit Alanin und Asparaginsäure fielen nun vollständig negativ aus; ich bekam bei nicht toxischen Dosen dieselben Werthe für gebundene Benzoësäure, wie ohne Fütterung der genannten Amidosäuren.

Toxische Dosen wurden entweder gar nicht entgiftet, oder wenn die Thiere bei der toxischen Minimaldosis durchkamen, so blieb doch die gebundene Benzoësäure innerhalb normaler Werthe. Alle diese ziemlich zahlreichen Versuche fielen in gleichem Sinne aus. Es geht daraus hervor, dass die erwähnten Amidosäuren weder als solche, noch in ihren Spaltungsproducten unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen sich im Organismus überhaupt mit Benzoësäure paaren. Meine Versuche berichtigen daher den einen, übrigens missglückten Versuch Hofmann's.

Anders fielen die Versuche mit der Zufütterung von Leucin aus. Zur Illustration sei ein solcher angeführt.

Ein Kaninchen, vom Gewicht 1020 g, bekam per os 2,0334 g Benzoësäure in Form des benzoësauren Natrons, also 1,9935 g pro Kilo Thier, eine sicher letale Dosis, und gleichzeitig 2,6724 g Leucin, also 2,62 g pro Kilo subcutan. Das Thier kam durch und schied 0,1 g = 0,098 g pro Kilo freie und 1,468 g = **1,439** g pro Kilo gebundene Benzoësäure aus. Es hat also das Leucin ganz sicher zu einer Vermehrung der gebundenen Benzoësäure geführt. Zur genaueren Identificirung der gebundenen Benzoësäure wurde nun folgender Weg eingeschlagen. Nachdem eine abgemessene Menge des Harnes zur quantitativen Untersuchung weggenommen war, wurde das ganze übrige Harnvolumen genau so verarbeitet, und zwar so weit, bis durch Petroläther die freie von der gebundenen Benzoë-

säure getrennt war. Die im Schwarze'schen Extractionsapparat zurückgebliebene gebundene Benzoësäure wurde auf ein Filter gebracht, mit wenig Wasser einige Male gewaschen, abgepresst, in heissem Wasser gelöst und nochmals mit Aether extrahirt. Von dieser reinen Substanz wurden nun einige Krystalle zur Schmelzpunktbestimmung verwendet. Ich fand einen Schmelzpunkt von 179° C. Obzwar dieser von dem Schmelzpunkte der gewöhnlichen Hippursäure abweicht, der 187,5° C. beträgt, möchte ich doch auf diese Differenz nicht zu viel Gewicht legen, zumal ich zur Controle den Schmelzpunkt gewöhnlicher Hippursäure, die ich auf dieselbe Weise aus dem Harn mit Benzoësäure gefütterter Thiere isolirte, bestimmte und ihn bei 180° C. fand. Es sprach also schon die Schmelzpunktbestimmung dafür, dass es sich um gewöhnliche Hippursäure handelte. Um dies aber einwandsfrei festzustellen, nahm ich eine gewogene Menge dieser Substanz, kochte sie eine Stunde lang mit einer heissgesättigten Lösung von Barythydrat, säuerte stark mit verdünnter H_2SO_4 an und extrahirte mit Petroläther. Ich nahm 0,5153 g Substanz und bekam 0,3408 g Benzoësäure, während die berechnete Benzoësäuremenge unter der Annahme, dass die ganze Substanz gewöhnliche Hippursäure wäre, 0,3512 g, unter der Annahme, dass sie die fragliche Leucinhippursäure wäre, 0,267 g beträgt. Aber selbst, wenn wir die Substanz als Gemenge von gewöhnlicher und Leucinhippursäure annehmen würden, so würden sich dennoch niedrigere Werthe für die Benzoësäure ergeben, als wir thatsächlich gefunden haben. Man müsste, entsprechend den früheren Auseinandersetzungen, annehmen, dass von den ausgeschiedenen 1,439 g gebundene Benzoësäure ca. 0,8 g gewöhnliche Hippursäure durch Paarung der Benzoësäure mit dem im Organismus vorräthigen Glykokoll entstanden sind, während blos die übrigen 0,639 g eventuell Leucinhippursäure sein könnten. Nach dieser Rechnung würde sich ergeben, dass von den zur Bestimmung verwendeten 0,5153 g gebundener Benzoësäure 0,3489 g gewöhnliche Hippursäure mit einem Benzoësäuregehalt von 0,2377 g und 0,1664 g Leucinhippursäure mit einem Benzoësäuregehalt von 0,0863 g sein könnten. Der ganze Benzoësäuregehalt würde dann also 0,324 g betragen, wäre also noch immer geringer, als der gefundene, der jenem Werthe am nächsten steht, welcher der gewöhnlichen Hippursäure entspricht. Nun untersuchte ich noch den Rückstand nach der Extraction. Derselbe enthielt freie H_2SO_4, dann $BaSO_4$, Glykokoll und eventuell Leucin. Ich neutralisirte zunächst mit $Ba(OH)_2$ und filtrirte. Im Filtrat konnten nur die Amidosäuren sein. Das Filtrat dampfte ich auf ca. 15 ccm ein und untersuchte die Flüssigkeit auf ihre optische Activität. Sie erwies sich als vollständig optisch inactiv, es konnte daher die Anwesenheit von Leucin, welches bekanntlich linksdrehend ist, ausgeschlossen werden. Die gebundene Benzoësäure stimmte daher im Schmelzpunkt und im Benzoësäuregehalt mit gewöhnlicher Hippursäure überein, und nach ihrer Zersetzung liess sich kein Leucin nachweisen. Ich glaube also berechtigt zu sein, sie als gewöhnliche Hippursäure anzunehmen. Auch eine Anzahl weiterer Versuche, die wir mit unbedingt tödlichen Benzoësäuremengen durchführten, ohne die langwierige quantitative Hippursäurebestimmung vorzunehmen, bestätigten die entgiftende Kraft des Leucins.

Aus obigem Versuche geht hervor, dass in den Organismus eingeführtes Leucin beim Abbau in Glykokoll übergeht und als solches dann natürlich zu einer Vermehrung der Hippursäure führt. Es verhalten sich demnach die verschiedenen Amidosäuren nicht gleich in Bezug auf die Schicksale, die sie im Organismus erfahren.

Die gefundenen Thatsachen des geringen Glykokollvorrathes im Körper, des Ueberganges von Leucin in Glykokoll machen es wahrscheinlich, dass auch der physiologische Leucinbestand der Gewebe ein geringer ist. Erinnert man sich nun daran, dass bei Behandlung von Eiweiss mit tief eingreifenden Reagentien (Salzsäure, Permanganat) grosse Mengen von Leucin gewonnen werden — z. B. von R. Cohn[1]) mehr als 32 Proc. —, so warnt das obige Experiment davor, den extra corpus nachgewiesenen Abbau der Eiweisskörper schlankweg auf den lebenden Organismus zu übertragen. Auch der tryptische Abbau der Eiweisskörper, der ebenfalls zu mächtiger Leucinbildung führt, ist etwas anderes, als der celluläre. Führt letzterer überhaupt zur Bildung von Amidosäuren, dann müssen es solche sein, die gleich dem Alanin, der Asparaginsäure direct, d. h. ohne Glykokollbildung, in die Vorstufen des Harnstoffes übergehen. Eine Erweiterung meiner Untersuchung auf die Drechsel'schen Basen, auf Glutaminsäure und ähnliche Substanzen wäre nur erwünscht.

IV.

Meine nächsten Versuche beschäftigten sich mit der Harnsäure als Vorstufe des Glykokolls, resp. mit ihren Beziehungen zur Glykokollbildung.

Wohl ist es längst bekannt, dass verfütterte Harnsäure im Harn als Harnstoff erscheint, unbekannt aber ist die nähere Art ihres Abbaues. Dass sie unter Glykokollbildung zerfiele, war nicht unwahrscheinlich.

Bereits Strecker[2]), später Krüger[3]), konnte Harnsäure durch Kochen mit starken Säuren in Glykokoll und Harnstoff zerlegen. Umgekehrt gewann Horbaczewski[4]) durch Erhitzen von Harnstoff mit Glykokoll Harnsäure.

Meine Versuche zeigten nun, dass die Zuführung von Harnsäure, die ich in Form einer gesättigten Lösung von neutralem harnsauren Natron subcutan einverleibte, zunächst sicher toxische

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXII, Heft 2, S. 166.
2) Annal. d. Chem. u. Pharmacie Bd. CXLVI, S. 142.
3) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XVI, S. 171.
4) Monatshefte f. Chemie Bd. VIII, S. 201.

Dosen der Benzoësäure zu entgiften im Stande war. Es kam ein Thier bei 1,7 g Benzoësäure pro Kilo und gleichzeitiger Injection von 0,355 g Harnsäure pro Kilo durch, ebenso ein Thier mit 1,7 g Benzoësäure und 0,361 g Harnsäure und ein Thier mit 1,8 g Benzoësäure und 0,282 g Harnsäure. Ich konnte ferner constatiren, dass durch die gleichzeitige Harnsäurezufuhr eine Vermehrung der gebundenen Benzoësäure im Harn eintritt, und fand, dass diese vermehrte gebundene Benzoësäure gewöhnliche Hippursäure ist. In folgender Tabelle seien die Zahlen zweier solcher Versuche wiedergegeben.

Tabelle III.

Gewicht des Thieres	Benzoësäure-zufuhr		Harnsäure-zufuhr		Ausgeschiedene freie Benzoësäure		Ausgeschiedene gebund. Benzoësäure	
	im Ganzen	pro Kilo Thier	im Ganzen	pro Kilo Thier	im Ganzen	pro Kilo Thier	im Ganzen	pro Kilo Thier
g	g	g	g	g	g	g	g	g
1240	2,108	1,7	0,4403	0,355	0,600	0,484	1,329	1,072
1220	2,074	1,7	0,4403	0,361	0,4788	0,3925	1,4964	1,226

Berechnet man die Benzoësäuremenge, die durch das aus der gereichten Harnsäure entstehende Glykokoll — die Bildung von 1 Molecül Glykokoll aus einem Molecül Harnsäure vorausgesetzt — gebunden werden kann, so ergiebt sich unter Annahme des oben ermittelten Grenzwerthes von 0,83 g Benzoësäure per Kilo hier der Werth 1,08 g, der dem Mittel aus diesen beiden Versuchen von 1,14 g fast gleichkommt. In diesem Falle müsste alle Harnsäure resorbirt und gleichartig zersetzt worden sein, eine Annahme, die unwahrscheinlich ist. Völligen Einblick in die näheren Vorgänge dürfen wir erst erwarten, bis an die Stelle des hier mit Absicht gebrauchten allgemeinen Ausdruckes: „Zersetzung der Harnsäure", ein bestimmter gesetzt werden kann.

Den an zweiter Stelle angeführten Versuch benutzte ich auch zur Identificirung der gebundenen Benzoësäure. Ich stellte mir dieselbe genau in der Weise, wie ich es bei dem früher angeführten Leucinversuch erwähnt habe, aus dem Harn dar, reinigte sie durch mehrmaliges Umkrystallisiren und bekam eine weisse, krystallinische Substanz mit dem Schmelzpunkte 183° C. und einem Benzoësäuregehalt von 63,35 Proc. Nach diesen Zahlen halte ich mich für berechtigt, diese Substanz als gewöhnliche Hippursäure anzusprechen, womit bewiesen ist, dass thatsächlich Harnsäurezufuhr den Glykokollvorrath erhöht, Harnsäure im Körper unter Glykokollbildung zerfällt. Die Möglichkeit, dass die stark alkalische Reaction

des verabfolgten harnsauren Natrons an der vermehrten Glykokollbildung schuld sei, wurde durch einen Controlversuch mit Harnsäure plus der zur Neutralisation derselben nothwendigen Menge von Natriumbicarbonat, der wie die obigen ausfiel, ausgeschaltet.

Zahlreiche andere Substanzen auf ihr Vermögen, Glykokoll zu bilden, untersucht, lieferten ein negatives Resultat, namentlich organische Ammonsalze, wie essigsaures, buttersaures, milchsaures Ammoniak, sowie Diamidopropionsäure und die Fleischsäure.

Die Hauptergebnisse vorliegender Untersuchung fasse ich in folgende Sätze zusammen:

1. Der Glykokollvorrath des Organismus ist ein ausserordentlich geringer, dabei ein sehr constanter.
2. Er kann vorübergehend durch Einverleibung gewisser Amidosäuren gesteigert werden, doch sind letztere unter einander in dieser Beziehung durchaus nicht gleichwerthig.
3. Als intermediäres Product beim Eiweissabbau dürfte das Glykokoll nicht aufzufassen sein.
4. Harnsäure zerfällt im Körper unter Glykokollbildung.

Somit ist die Eingangs gestellte Frage, ob durch quantitative Hippursäurebestimmungen für den intermediären Stoffwechsel stickstoffhaltiger Materialien eine neue Methode gewonnen werden könnte, wenigstens für einen Theil derselben in bejahendem Sinne beantwortet.

Das Studium des näheren Vorganges bei der Harnsäurezersetzung sei einer weiteren Mittheilung vorbehalten.

XIX.

Aus der medicinischen Klinik des Prof. Kraus in Graz.

Ueber den Kohlenstoffgehalt des Harnes fiebernder Menschen und sein Verhältniss zur Stickstoffausscheidung.

Von

Dr. Wilhelm Scholz.

Ueber das Verhalten des Kohlenstoffgehaltes des Harnes fiebernder Thiere und Menschen liegen bisher nur sehr wenig Angaben vor. Die ältere Beobachtung Ewald's[1*]), dass der Harn fiebernder Menschen reicher ist an freier Kohlensäure als der normale, kommt hier wohl kaum in Betracht. A. Loewy[2]) injicirte Hunden 5—6 ccm Höllensteinlösung in die Lungen, worauf eine allerdings nicht sehr erhebliche Temperatursteigerung, sowie Dyspnoe eintrat. Nur in einigen derartigen Versuchen bestimmte er das Verhältniss des Kohlenstoffes zum Stickstoff im Harne und fand dasselbe so geändert, dass relativ mehr Kohlenstoff als Stickstoff gegenüber der Norm ausgeschieden wird. Angaben darüber, wie der Kohlenstoffgehalt bestimmt wurde, und Zahlenbelege für die erwähnte Aenderung führt A. Loewy leider keine an.

Sonst hat nur noch R. May[3]), welcher in einer umfangreichen Arbeit die Kenntniss des Stoffwechsels fiebernder Thiere erweiterte, auch mehrere Untersuchungen über den mit dem Harn ausgeschiedenen Kohlenstoff angestellt. Er suchte bei Kaninchen durch Injection von Schweinerothlaufculturen Fieber zu erzeugen. Die Thiere wurden alle 24 Stunden cathetrisirt und der Stickstoff in dem Harne theils nach Kjeldahl, theils nach Schneider-Seegen, der Kohlenstoff auf nassem Wege mittelst des von Kjeldahl modificirten Messinger'schen Verfahrens bestimmt. May findet, dass das Ver-

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse befindliche Literaturverzeichniss.



hältniss $\frac{C}{N}$ im Fieberharn geändert ist. Der Fieberharn wird kohlenstoffreicher. Bei fünf von den Versuchsthieren wurde mittelst des bekannten, von Rubner[4]) bei (einem einzigen) Kaninchen bestimmten Quotienten $\frac{C}{N}$ (= 0,7956) für den dritten Carenztag der Kohlenstoff blos aus dem analytisch gewonnenen Stickstoffgehalt berechnet. Die Berechtigung für die Verwendung dieses Rubner'schen Quotienten entnimmt May seinen Versuchen an zwei anderweitigen hungernden Kaninchen, bei welchen die wirklich ausgeführte Bestimmung des Kohlenstoffes am 3.—5. Hungertage relativ geringe Schwankungen dieser Relation ergeben hat. Bei einem dieser beiden Kaninchen (G) bewegte sich der Coëfficient $\frac{C}{N}$ in der Carenzzeit (1.—4. Tag) zwischen 0,708—0,7851, schwankte also um 9,8 Proc.; bei dem zweiten (H) am 3. und 4. Hungertage zwischen 0,813 68—0,823 18, differirte also blos um 1,1 Proc. Trotzdem scheint es mir angezeigt, nur jene beiden Versuche May's zu benutzen, in welchen nicht blos der Stickstoff, sondern gleichzeitig auch der Kohlenstoff im Harn bestimmt worden ist. Denn erstlich stimmen die von May bei seinen Versuchen mit wirklich ausgeführter Kohlenstoffbestimmung gewonnenen Coëfficienten $\frac{C}{N}$ (3. Hungertag) zahlenmässig nicht mit dem erwähnten Rubner'schen. Die Differenz beträgt für Kaninchen G — 6,98 Proc., für das Kaninchen H + 3,35 Proc., unter einander besteht also eine Abweichung von über 10 Proc. Ferner werden wir sehen, dass May bei den fiebernden Thieren nur relativ geringe Steigerungen des Kohlenstoffgehaltes nachzuweisen vermag. May schliesst aus dieser geringen Steigerung, dass der Fehler, den er durch Benutzung der Rubner'schen Zahl bei jenen Versuchsthieren, wo blos der Stickstoff und nicht gleichzeitig der Kohlenstoffgehalt quantitativ bestimmt, sondern der letztere blos in der erwähnten Weise gerechnet wurde, zu vernachlässigen sei. Ich finde hingegen, dass man um so weniger mit dem Rubner'schen Coëfficienten, der ja nicht einmal einen Mittelwerth darstellt, arbeiten kann, je geringere Kohlenstoffdifferenzen überhaupt zur Beurtheilung kommen. Endlich werden wir sehen, dass in den zwei hier in Betracht gezogenen Versuchen May's, wenn man statt der wirklichen Bestimmung die Rubner'sche Zahl zu Grunde legte, sich qualitative Aenderungen des Stoffwechsels gar nicht erschliessen lassen würden.

Die von May in den beiden letzterwähnten Versuchen er-

hobenen Bestimmungsgrössen stelle ich in Tabelle I und II übersichtlich zusammen.

Tabelle I.
Kaninchen G.

Versuchstag	Temperatur °C	Harn		$\frac{C}{N}$	
		C in g	N in g		
1.	39,0	1,705	2,174	0,7851	Carenz
2.	38,5	1,424	1,874	0,7599	„
3.	38,5—38,2	1,411	1,907	0,74002	„
4.	38,2—38,6	1,429	2,019	0,708	„
5.	38,6—38,8	1,529	2,168	0,7055	Fieberanstieg
6.	38,7—40,1	2,030	2,819	0,7200	Fieber
7.	40,1—38,1	2,050	2,591	0,7911	Fieber

Tabelle II.
Kaninchen H.

Versuchstag	Temperatur °C.	Harn		$\frac{C}{N}$	
		C in g	N in g		
1.	39,0	—	1,32	—	Carenz
2.	39,0	—	1,14	—	„
3.	39,0—39,6	1,187	1,44	0,82318	„
4.	39,6—39,2	1,105	1,36	0,81368	„
5.	39,7—41,0	1,267	1,47	0,85950	Fieberanstieg

Wie man erkennt, schwankt die Temperatur bei den zwei in Betracht kommenden Versuchsthieren May's vor dem Fieberversuch nicht unerheblich. Das Kaninchen G hat eine zwischen 38,2 bis 39,0° C. sich bewegende Temperatur, die sich im Fieber blos auf 40,1° C. erhebt, somit blos um 0,3° C. die obere Grenze der von Gottlieb[5]) und Palmer[6]) zwischen 38,8 bis 39,8° C. verlegten Normaltemperatur des Kaninchens übersteigt. Das zweite Kaninchen H, welches in der fieberfreien Zeit Temperaturen zwischen 39,0 bis 39,6° C. aufweist, bekommt ein ziemlich starkes Fieber (41,0° C.). Ich glaube allerdings nicht, dass auf die relativ geringe Temperatursteigerung beim ersten Versuchsthier unnöthig Gewicht gelegt werden muss; das Kaninchen befand sich jedenfalls in dem hier ausschliesslich in Betracht kommenden Infectionszustande. Der Infect ist bei beiden Thieren in einer Periode der Inanition hervorgerufen, wo die Stickstoffausscheidung in 24 Stunden annähernd im Gleichgewicht

sich befand. Leider ist der zweite Versuch deswegen weniger verwendbar, weil es hier überhaupt nur einen Fiebertag gab; das Thier verendete zu schnell.

Bei dem Kaninchen G, bei welchem am fünften Carenztag eine intravenöse Injection von stark verdünnter Schweinerothlaufbouillon gemacht wurde, erfolgte an demselben Tage keine ernstliche Temperatursteigerung; erst am folgenden Tage, nach Injection einer unverdünnten Cultur, erhob sich die Rectaltemperatur auf 40,1°, erhielt sich dann fast constant auf dieser Höhe, bis am achten Tage das Thier unter Collapserscheinungen zu Grunde ging. Sowohl der Stickstoff als auch der Kohlenstoff erwiesen sich im Fieberharne vermehrt. Die Differenz der Kohlenstoffausfuhr am fünften und sechsten Versuchstag beträgt etwa 24 Proc. Die Differenz der Quotienten für den fünften (Fieberanstieg) und siebenten Versuchstag (Fieber), nach den gewonnen analytischen Daten berechnet, macht 10,8 Proc. aus. Derselbe Quotient erfährt gegenüber der Rubner'schen Zahl aber eine Verminderung (um 0,6 Proc.). Würde May also in diesem Versuche sich blos an die Rubner'sche Zahl gehalten haben, so hätte er doch wohl aus dem Harn für das Fieber kaum eine qualitative Aenderung des Stoffwechsels erschliessen können.

Das Kaninchen H bekam bei einem Fieber von 1,2° C. über die Normaltemperatur ebenfalls eine erhöhte Kohlenstoff- und Stickstoffausfuhr. Die Erhöhung der Kohlenstoffausfuhr im Urin betrug aber hier blos 12,8 Proc. gegenüber der Carenzzeit. Der Quotient $\frac{C}{N}$ erfährt nach Maassgabe der Bestimmungsgrössen eine Erhöhung von blos etwa 5,3 Proc. Bei Zugrundelegung der Rubner'schen Zahl hätte sich eine Differenz von etwa 7,4 Proc. ergeben. Dabei weicht die Relation $\frac{C}{N}$, welche May hier für den dritten Carenztag aus den Analysen rechnet, von der mehrfach erwähnten, für denselben Hungertag aufgestellten Zahl Rubner's blos um 3,35 Proc. ab. Es gilt also hier dasselbe, was vom ersten Versuchsthiere gesagt worden ist.

Wie man sieht, besteht kein Parallelismus zwischen Temperatursteigerung und der Aenderung des Quotienten $\frac{C}{N}$. Auch möchte ich betonen, dass die Steigerung schon beim ersten Versuchsthiere eine nur wenig hohe, beim zweiten, wo noch dazu ein einziger Fiebertag zur Verfügung steht, blos etwa 5 Proc. betragende gewesen ist. Die Grösse dieser Steigerung im Vergleiche zum Rubner'schen Quotienten

übersteigt zahlenmässig nach oben nicht die Schwankungen, welche nach May's eigenen Beobachtungen das Hungerthier unter physiologischen Bedingungen nach oben und unten darbietet. Bei beiden Versuchsthieren fehlt die Bestimmung der Ausscheidungsgrössen von Kohlenstoff und Stickstoff in der dem Fieber folgenden Zeit, da, wie erwähnt, beide Thiere verendeten. Endlich muss man doch auch in Erwägung ziehen, dass bei den in Betracht kommenden Versuchsthieren May's zwei Factoren zusammengewirkt haben, einerseits der Infect, andererseits die Verhungerung; das eine Thier war unzweifelhaft in ultimis, das zweite wenigstens schon collabirt. In einem solchen terminalen Zustande eines kranken Pflanzenfressers gewonnene Werthe werden auf den Menschen kaum ohne Einschränkung übertragen werden dürfen.

R. May hat die uns interessirenden Ergebnisse seiner Versuche (Steigerung des Kohlenstoffgehaltes des Harnes) für die von ihm aus anderweitigen Gründen aufgestellte relativ gesteigerte Kohlenhydratzersetzung im Fieber zu verwerthen gesucht. Wie May selbst nicht in Abrede stellt, unterliegt es jedoch keinem Zweifel, dass einer Steigerung des Quotienten $\frac{C}{N}$ im Harne auch eine anderweitige Aenderung des Stoffwechsels entsprechen kann, nämlich eine unvollständige Oxydation kohlenstoffhaltiger Verbindungen im Organismus. Eine solche Vermuthung liegt sogar im Fieber besonders nahe, da ja verschiedene Gründe für das Vorhandensein einer vermehrten Production und Ausscheidung von sauren Zwischenstoffwechselproducten sprechen. Ferner ist gegenwärtig bereits vielfach die Einheitlichkeit des Fieberbegriffes aufgegeben, und gerade auch die Untersuchung des Stoffwechsels bei verschiedenen febrilen Infecten scheint für diese Trennung zu sprechen.

Ich vermag sonach nicht zuzugeben, dass May die Frage einer Aenderung des Quotienten $\frac{C}{N}$ für den Harn vollkommen abschliessend beantwortet hat. Beim Menschen hat bisher die von vielen Seiten ausgeführte Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels eine durchgreifende qualitative Aenderung der oxydativen Umsetzungen nicht ergeben. Es hat sich vielmehr nach den übereinstimmenden Angaben der Untersucher herausgestellt, dass der respiratorische Quotient jeweilig dem Ernährungszustand der untersuchten fiebernden Patienten entsprach. Auch wenn man weiter gar keine Schwierigkeiten gegen die Verwerthung der bei Kaninchen angestellten Fieberversuche erheben will, war es sonach unbedingt nothwendig, die einschlägigen

Verhältnisse bei Menschen mit verschiedenen febrilen Infecten zu untersuchen.

Die Anstellung solcher Versuche bei fiebernden Menschen begegnet gegenüber den vielen Vortheilen, welche sonst die Fieberuntersuchung hier für sich hat, der einen Schwierigkeit, dass man es nicht mit hungernden oder sonst im strengen Stickstoffgleichgewicht befindlichen Individuen zu thun hat. In einer früheren Untersuchung habe ich[7]) gezeigt, dass die Relation $\frac{C}{N}$ beim gesunden Menschen recht bemerkenswerthe Schwankungen darbietet. Einen durchsichtigen Einfluss der Art der Ernährung vermochte ich nicht nachzuweisen. Natürlich fand ich immer ein Wachsen des ausgeschiedenen Kohlenstoffes, so oft der Stickstoffgehalt des Harnes wuchs. Bei annähernd gleicher Stickstoffexcretion im Urin bewegten sich diese Schwankungen (innerhalb weniger Tage) beispielsweise zwischen 0,87 bis 0,95. Die Schwankungsgrösse beträgt also bis 9,8 Proc. Damit war wenigstens ein Maassstab dafür gewonnen, wie weit eventuelle Aenderungen des combustiven Stoffwechsels über die normale Breite hinausgehen.

Um nun darüber bestimmten Aufschluss zu verschaffen, inwiefern der menschliche Fieberharn wirklich kohlenstoffreicher ist, und ob in demselben das Verhältniss des Kohlenstoffes zum Stickstoff eine Aenderung gegen die Norm erfährt, habe ich bei einer Anzahl fiebernder, beziehungsweise fiebernd gemachter Menschen den Urin während und ausserhalb (vor oder nach) der Fieberzeit untersucht. Ich erzeugte Fieber durch Tuberculininjection und untersuchte Menschen mit theils kurz, theils länger währendem, natürlich entstandenem Fieber. Naturgemäss kam es mir mehr auf den Vergleich der Bestimmungsgrössen an, welche bei demselben Individuum gewonnen waren. Doch wurden alle Patienten unter möglichst gleichartige Bedingungen gebracht. Die Kranken mussten, falls auch fieberfreie Intervalle sich einstellten, beständig das Bett hüten. Bereits einige Tage vor Beginn der eigentlichen Versuchsperiode erhielten dieselben täglich die gleichen Nahrungsstoffe, wie während des Versuches selbst. Ich war wenigstens bemüht, so weit es anging, auch die Nahrung qualitativ für alle Kranken gleich zu wählen. Die Quantität musste derart festgesetzt werden, dass sie für die eventuelle fieberfreie Zeit dem Patienten subjectiv eben noch genügte, und durfte nicht zu reichlich sein, so dass sie während der Fieberperiode nicht etwa verweigert wurde. Selbstverständlich bekamen die Patienten schon kurze Zeit vor und während der Versuche keine Medicamente.

Ich analysirte blos den Harn. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl-Argutinski bestimmt und das Mittel von drei gut stimmenden Proben genommen. Behufs Ermittelung des Kohlenstoffgehaltes analysirte ich den Harn mittelst einer Methode auf nassem Wege, welche ich in der schon erwähnten Abhandlung beschrieben habe. Die fortgesetzte Benutzung derselben hat mich noch weiter von ihrer Brauchbarkeit überzeugt. Ich stützte mich auch hier jedesmal auf zwei Analysen, welche genügend übereinstimmende Resultate gaben. Der Harn wurde stets von 8 h früh bis zur gleichen Zeit des anderen Tages gesammelt und ein Verlust desselben bei Absetzen des Stuhles verhütet. In einigen Fällen habe ich auch, ohne dass ich darauf besonderes Gewicht legen werde, den 24stündigen Harn in zwei Partien gesondert gesammelt, und zwar, wenn das Fieber nur einige Stunden währte, eine Portion bis zum Eintritt der Temperaturerhöhung und die zweite während des Fiebers. Die Temperaturmessungen wurden zweistündlich in entsprechend sorgfältiger Weise vorgenommen.

I.

Zunächst führe ich zwei an vorher nicht fiebernden Tuberculösen angestellte Versuche mit Tuberculin-*) injection an. Das Mittel war frisch von Berlin bezogen und daselbst im Monat Juli hergestellt worden. Seine prompte Wirkung war vorher an zwei unzweifelhaft mit Tuberculose behafteten Individuen sichergestellt worden. Nur in einem der Versuche habe ich eine Temperatursteigerung erzielen können. Die höchste beobachtete Temperatur betrug 38,7° C. Das Fieber wurde durch eine am folgenden Tage erneute Injection abermals hervorgerufen. Der folgende Tag war fieberfrei und zum Vergleiche geeignet. In dem zweiten Falle (Versuch 1) erschien der Patient symptomatisch beeinflusst (Kopfschmerz), eine Temperatursteigerung ist hier aber nicht erzielt worden. Die bei beiden Patienten vor dem Versuche pro Tag im Harn ausgeschiedenen Stickstoffmengen sind für jedes einzelne Individuum annähernd übereinstimmend.

Versuch 1.

Die betreffende Patientin ist eine 18 Jahr alte Dienstmagd, welche seit drei Monaten an Symptomen der bacillären Lungenphthise leidet. Sie ist gegenwärtig fieberfrei und ohne Nachtschweisse. Links besteht eine Dämpfung der Lungenspitze, an beiden Apices umschriebene Rasselgeräusche. Sie ist gross, schlank, hat ein Körpergewicht von 49,2 kg.

*) Es ist das ältere Tuberculin Koch's gemeint.

Mässig anämisch. In dem reichlichen schleimig-eiterigen Auswurf sind Tuberkelbacillen nicht nachweisbar.

Die Nahrungszufuhr während der Gesammtdauer des Versuches bestand aus:

500 ccm eingekochter Rindssuppe,
500 ccm Milch,
250 ccm Kaffee,
250 ccm Trinkwasser,
100 g Kalbsbraten (knochenfrei),
50 g Eierspeise,
2 Semmeln.

Am vierten und fünften Tage erhielt sie noch 1/8 Liter Wein.

Am vierten Versuchstage wurden der Patientin um 8 h früh 0,01 g Tuberculinum Kochii injicirt. Nach der Injection beklagte sie sich um die Mittagszeit über eingenommenen Kopf, doch blieb die Temperatur normal. Am fünften Tage erhielt das Versuchsindividuum um 8 h früh eine neuerliche Injection von 0,025 g Tuberculin. Um 2 h Nachmittags empfand sie Kopfschmerzen, subjectives Hitzegefühl, jedoch sorgfältige, einstündige Messung ergab keine Temperatursteigerung. Nachdem kein nachweisbares Fieber eintrat, wurde die Harnanalyse an diesem Tage unterlassen und der Versuch abgebrochen.

Tabelle III ertheilt Aufschluss über die Resultate dieses Versuches.

Tabelle III.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			$\frac{C}{N}$	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	29./7.	36,4—36,8	49,2	900	1021	0,1481	0,0404	0,0595	0,679	26,6650	7,2723	10,7100
2.	30./7.	36,3—36,7	49,3	850	1023	0,1698	0,0463	0,0689	0,672	28,8690	7,8734	11,7215
3.	31./7.	36,4—36,8	49,5	850	1025	0,1653	0,0451	0,0684	0,659	28,1012	7,6640	11,6323
4.	1./8.	36,0—36,5	49,4	1000	1020	0,1536	0,0419	0,0611	0,686	30,7117	8,3759	12,2150
5.	2./8.	36,0—37,1	49,8	850	1022	—	—	—	—	—	—	—

Trotz Tuberculininjection blieb in vorliegendem Falle die Temperatur normal. Das Körpergewicht nahm eher etwas zu. Jedenfalls aber befand sich die Patientin in einem Vergiftungszustande, der in mancher Richtung einem infectiösen vergleichbar sein wird. Die geringe Harnmenge ist auf Transpiration infolge der heissen Jahreszeit und die ununterbrochene Bettruhe zurückzuführen. Sowohl die

Kohlenstoff- als auch die Stickstoffexcretion im Harne der ersten drei Versuchstage bewegt sich in normalen Grenzen und bleibt relativ sehr constant, ebenso wie das Verhältniss beider. Nach der Injection steigt die Ausfuhr von Kohlenstoff und Stickstoff gegen den Vortag ein wenig, und zwar der Stickstoff um 0,5827 g, also 4,8 Proc., der Kohlenstoff um 0,7119 g, entsprechend 8,5 Proc. Auch das Verhältniss beider erfährt eine Aenderung. Der Harn wird kohlenstoffreicher, und der Quotient $\frac{C}{N}$ erhebt sich gegen den Vortag um 0,027 g, also 3,9 Proc.

Versuch 2.

Es handelt sich hier um einen 29 Jahre alten Müller, bei welchem sich seit einem Jahre die Symptome einer beiderseitigen bacillären Oberlappeninfiltration entwickelt haben. Ausserdem hatte er Lymphdrüsentuberculose und linksseitige Pleuritis sicca. Er war stark abgemagert und litt an Nachtschweissen. Das früher vorhandene Fieber hat seit mehreren Wochen aufgehört. Die eitrigen Sputa enthalten Tuberkelbacillen. Täglich ein fester Stuhl. Harn eiweissfrei.

Die Nahrung des Patienten bestand aus:

500 ccm eingekochter Suppe,
500 ccm Milch,
250 ccm Wein,
160 ccm Wasser,
100 g Kalbsbraten (knochenfrei),
500 g Milchspeise,
2 Eiern,
2 Semmeln.

Am dritten und vierten Tage wurden 750 ccm und am fünften Tage 500 ccm Trinkwasser verabfolgt, sonst blieb die Zufuhr die gleiche. Am zweiten Tage erbrach der Patient geringe Mengen gegen Abend und klagte über starke Brustschmerzen. Am dritten Tage erhielt er um 8 h früh eine subcutane Injection von 5 mg Tuberculin. Er hatte den ganzen Tag über keine subjectiven Beschwerden. Bis 2 h Mittag blieb die Temperatur innerhalb normaler Grenzen. Der Harn wurde bis zu dieser Zeit gesondert aufgefangen und analysirt. Um 3 h erhob sich die Temperatur, erreichte um 4 h 38,7° C. und fiel dann langsam zur Norm ab. Der Harn von 2 h Nachmittags bis 8 h früh wurde als Fieberharn gesondert der Analyse unterworfen. Am vierten Tage versuchte ich, durch Injection einer grösseren Quantität ein höheres Fieber hervorzurufen. Der Patient erhielt um 8 h früh 10 mg Tuberculin subcutan injicirt. Leider stieg die Temperatur nur bis 38,4° C. (2 h. Nachmittags). Der Harn wurde wie am

Vortage wieder in zwei Portionen gesammelt und analysirt. Der Patient befand sich wohler als früher. Das Stechen auf der Brust hatte nachgelassen. Der fünfte Tag, an welchem sich der Patient subjectiv sehr wohl befand, zeigte normale Temperaturen.

Tabelle IV und V geben eine Uebersicht der zur Beurtheilung des Versuches nöthigen Zahlen.

Tabelle IV.

Versuchstag	Datum	8	10	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	2		6
1.	4./8.	36,1	36,0	36,2	—	36,1	—	36,4	—	36,5	—	36,7	—	36,4	—	36,2	36,0	36,1	36,0
2.	5./8.	36,0	36,1	36,0	—	36,2	—	36,4	—	36,5	—	36,3	—	36,1	—	36,2	36,4	36,0	36,2
3.	6./8.	36,0	36,2	36,4	36,8	37,0	38,1	38,7	38,6	38,0	37,9	37,9	37,8	37,7	37,7	37,8	37,0	36,8	36,9
4.	7./8.	36,3	36,4	37,9	38,0	38,4	38,3	38,3	38,2	38,4	38,3	38,3	38,1	38,2	37,9	37,5	37,2	36,9	36,8
5.	8./8.	36,4	36,7	36,9	—	37,0	—	37,4	—	37,0	—	36,9	—	36,2	—	36,1	36,5	36,4	36,1

Tabelle V.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			$\frac{C}{N}$	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	4./8.	36,0—36,7	51,3	1500	1020	0,1247	0,0340	0,0534	0,637	37,3960	10,1989	16,0125
2.	5./8.	36,0—36,5	51,2	1270	1020	0,1385	0,0378	0,0611	0,618	35,1799	9,5946	15,5131
3. Tag 8 h. früh bis 2 h. Mittags	6./8.	36,0—37,0	—	250	1028	0,2102	0,0573	0,0863	0,664	10,5082	2,8659	4,3137
3. Tag 2 h. Mittags bis 8 h. früh	6./8.	36,8—38,7	—	920	1022	0,1638	0,0447	0,0695	0,643	30,1384	8,2196	12,7834
3. Tag gesammt	6./8.	36,0—38,7	50,9	1170	1023	0,1737	0,0474	0,0731	0,648	40,6466	11,0854	17,0971
4. Tag 8 h. früh bis 12 h. Mittags	7./8.	36,3—37,9	—	190	1028	0,2409	0,0657	0,0985	0,667	9,1533	2,4963	3,7440
4. Tag 12 h. Mittags bis 8 h. früh	7./8.	36,8—38,4	—	900	1025	0,1897	0,0517	0,0807	0,641	34,1442	9,3120	14,5215
4. Tag gesammt	7./8.	36,3—38,4	50,8	1090	1026	0,1986	0,0542	0,0838	0,646	43,2975	11,8084	18,2654
5.	8./8.	36,1—37,4	50,8	1260	1025	0,1807	0,0493	0,0751	0,656	45,5256	12,4160	18,9189

Bei diesem unzweifelhaft tuberculösen Kranken mit vorher normaler Temperatur gelang es, durch Tuberculininjectionen kurzwährendes Fieber (bis 38,7° C.) zu erzeugen. Das Körpergewicht nahm während der Versuchszeit stetig ab (um 0,5 kg). Die Harnmenge war etwas gering, aber das specifische Gewicht ein entsprechend höheres. An den beiden dem Fieberversuch vorangehenden Tagen ist die Stickstoffausscheidung in 24 Stunden annähernd die gleiche. Die Kohlenstoffexcretion verhält sich ähnlich, auch der Quotient $\frac{C}{N}$ ist ziemlich constant. An den Tagen mit erhöhten Temperaturen war sowohl die Kohlenstoff- als die Stickstoffausscheidung durch den Harn eine grössere.

Vergleicht man den dritten (Fieber) Tag mit dem zweiten Versuchstag, an welchem normale Temperatur herrschte, so steigt die Kohlenstoffausscheidung während des Fiebers um 1,4908 g C., gleich 13,4 Proc., und die Stickstoffexcretion um 1,5840 g N, gleich 9,2 Proc. Der Quotient $\frac{C}{N}$ erhebt sich um 0,03 = 4,6 Proc.

Aehnlich verhält sich der zweite Fiebertag. Vergleiche ich die Ausscheidung hier wiederum mit dem zweiten Versuchstage, so steigt die Kohlenstoffexcretion um 2,2138 g, gleich 18,7 Proc., und die Stickstoffexcretion um 2,7523 g, gleich 15 Proc. Auch in diesem Falle ist der Harn relativ etwas kohlenstoffreicher. Die Verhältnisszahl wird um 0,028 = 4,3 Proc. grösser. Auffallend erscheint das Ergebniss des fünften (fieberfreien) Tages. Die Zahlen desselben sind die grössten der ganzen Versuchszeit. Vergleiche ich dieselben übereinstimmend wie bei den Fiebertagen mit denjenigen des zweiten Tages, so finde ich ein Plus von 2,8214 g Kohlenstoff = 22,7 Proc. und 3,4058 g Stickstoff = 18 Proc. an diesem Tage. Auch der Quotient $\frac{C}{N}$ stieg um 0,038 = 5,8 Proc.

Auf den Umstand, dass während eines einzelnen Versuchstages die in der fieberfreien Zeit und die während der Temperatursteigerung gesammelte Harnportion verschiedene Mengen Kohlenstoff enthalten, und infolge dessen der Quotient $\frac{C}{N}$ etwas verschieden ausfällt, lege ich natürlich kein grosses Gewicht, weil es sich um verschiedene Tagesperioden handelt.

Aus den beiden vorstehenden Versuchen könnte man in der That geneigt sein, auf eine wenn auch nur recht geringfügige stärkere Erhöhung der Kohlenstoffausscheidung gegenüber der Stickstoff-

excretion im Sinne von May zu schliessen. Die Beobachtung (Versuch 2) einer noch stärkeren analogen Aenderung für den dem Fieber folgenden ohne Temperatursteigerung verlaufenden Tag könnte als Nachwirkung der Tuberculininjection gelten. Aehnliches beobachtete man ja auch früher, wenigstens hinsichtlich der Stickstoffausscheidung.

Hinsichtlich der Stickstoffexcretion im Tuberculinfieber ergeben meine Beobachtungen eine Bestätigung von früheren ähnlichen Versuchen, welche von F. Hirschfeld[8]), A. Loewy[9]) und G. Klemperer[10]) ausgeführt worden sind. Auch in soweit muss ich Klemperer zustimmen, dass die Steigerung der Stickstoffausscheidung nicht parallel mit der Temperatur läuft. Wenn Klemperer findet, dass im Verlaufe der Tuberculinbehandlung diese Steigerung völlig verschwinden kann, so sprechen meine Beobachtungen für die Möglichkeit einer Nachwirkung. Auch die Beobachtung von Loewy, dass bei ausbleibender Temperatursteigerung nach Injection von Tuberculin auch der Eiweisszerfall nicht beeinflusst wird, kann ich bestätigen.

II.

Daran reihe ich zwei weitere mit Malariakranken, welche natürlich nicht mit Chinin behandelt wurden, angestellte Versuche. Diese, ebenso wie die mit Tuberculin behandelten, stehen der May'schen Versuchsanordnung insofern nahe, als das Fieber jedesmal relativ kurze Dauer besass. Nur der Uebelstand kommt bei den Malariakranken in Betracht, dass auch im günstigsten Falle Fieber und fieberfreie Zeit einander zu rasch folgen, so dass eventuelle Nachwirkungen störend sich geltend machen. Auch ist der Umstand, dass die Anfälle anteponirten, Schuld daran, dass in einem der beiden Versuche nicht volle 24 Stunden Normaltemperatur zur Beobachtung kam. Der andere Versuch bot einen völlig und einen fast fieberfreien Tag zum Vergleich. Wenn auch die pathologischen Temperatursteigerungen bei meinen Fällen nicht in völlig regelmässiger Folge mit normalen Perioden abwechseln, so ist doch, wenigstens in dem einen Falle (Versuch 3) der Vergleich gut möglich gewesen. Die Stickstoffausscheidung im Harne bei dem letzterwähnten Patienten war eine sehr gut vergleichbare, beziehungsweise relativ constante. Dagegen war bei dem Kranken in Versuch 4 eine stärkere Schwankung des Stickstoffgehaltes an den verschiedenen Versuchstagen zu constatiren. In beiden Fällen fanden sich Temperatursteigerungen bis über 40° C.

Versuch 3.

Der Patient war ein 48jähriger Feldarbeiter, der seit Anfang Mai d. J. an Malaria gelitten hat. Gegenwärtig ist der Kranke auf ein Körper-

gewicht von 52,9 kg abgemagert. Er hat jetzt Tertianfieber, wobei die Anfälle um etwa 3 Stunden zu anteponiren pflegen. Nach jedem Anfall starker Schweissausbruch. Mässig grosser, tastbarer Milztumor. Die Harnmenge wechselnd. Albuminurie besteht nicht. Im Blute spärliche Malariaplasmodien. Zahl der Erythrocyten 5 200 000, der Leukocyten 4300.

Die Nahrung des Patienten bestand aus:

500 ccm Milch,
1 Portion Obst (gedörrte Pflaumen),
2000 ccm Trinkwasser.

Vom zweiten Tage an erhielt er noch hinzu:

500 ccm Rindssuppe.

Am dritten Versuchstage sammelte ich den Harn in zwei Portionen, und zwar wurde in der ersten der Harn der fieberfreien Zeit von 8 h früh bis 4 h Nachmittags, in der zweiten der Harn von 4 h Nachmittags bis 8 h früh, in welcher Zeit das Fieber fiel, aufgefangen. In beiden Portionen wurden die entsprechenden Analysen ausgeführt und hierauf durch Rechnung die Werthe für den Tagesharn bestimmt.

Die Temperatur, sowie die Ausscheidungsverhältnisse durch den Harn sind in den Tabellen VI und VII ersichtlich gemacht.

Tabelle VI.

Versuchstag	Datum	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6
1.	2./6.	36,2	39,9	39,1	38,9	38,6	37,0	36,2	36,1	36,0	36,1	36,0	36,0
2.	3./6.	36,0	36,1	36,2	36,0	36,0	36,2	36,3	36,2	36,0	36,1	36,3	38,6
3.	4./6.	39,1	39,1	38,6	37,8	37,7	36,5	36,9	36,5	36,2	36,4	36,2	36,0
4.	5./6.	36,0	36,0	36,2	36,1	36,0	36,2	36,5	36,2	36,8	36,4	38,5	40,3

Tabelle VII.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			$\frac{C}{N}$	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	2./6.	36,0—39,9	52,9	1115	1013	0,1295	0,0353	0,0394	0,897	28,8720	7,8742	8,7806
2.	3/.6.	36,0—36,3	53,0	770	1017	0,1752	0,0478	0,0586	0,815	26,9865	7,3600	9,0282
3. Tag 8 h. früh bis 4 h. Nachm.	4./6.	37,7—39,1	—	680	1014	0,0807	0,0220	0,0285	0,771	10,9743	2,9930	3,8794
3. Tag 4 h. Nachm. bis 8 h. früh	4./6.	36,0—36,9	—	920	1013	0,1204	0,0328	0,0383	0,857	22,1606	6,0438	7,0518
3. Tag gesammt	4./6.	36,0—39,1	52,4	1600	1013	0,1035	0,0282	0,0342	0,827	33,1349	9,0368	10,9312
4.	5./6.	36,0—40,8	52,2	1200	1016	0,0963	0,0263	0,0415	0,633	23,1241	6,3066	9,9540

Das Körpergewicht des Patienten sinkt während der Versuchsperiode innerhalb vier Tagen um 0,7 kg. Die Harnmenge zeigte nicht strict an den Fieberverlauf geknüpfte Schwankungen. Am ersten Versuchstage trat um 8 h früh bei 36,2° C. Körpertemperatur Frostgefühl ein, die Temperatur erhob sich rasch auf 39,9° C. (10 h Vormittags), sank hierauf allmählich, und um 4 h Nachmittags erfolgte Schweissausbruch. Bereits um 5 h Nachmittags war die Temperatur normal und blieb in diesen Grenzen auch am zweiten Versuchstage. Jedoch schon um 6 h früh trat wieder Frostgefühl auf. Der Patient entleerte hierauf seine Blase, so dass der zweite Tag als Normaltag zu betrachten ist. Um 8 h früh des dritten Versuchstages hatte die Temperatur bereits 39,1° C. erreicht. Der Harn wurde nun bis 4 h Nachmittags gesondert aufgefangen, zu welcher Zeit nach vorausgegangenem Schweissausbruch die Temperatur wieder normal geworden war. Patient musste um 4 h seine Blase entleeren, und dieser Harn wurde noch der ersten Portion hinzugegeben. Die zweite Portion umfasst den Harn einer völlig fieberfreien Zeit. Leider anteponirte das Fieber um circa 4 Stunden, so dass der vierte Tag zwar kein völlig, aber grösstentheils fieberfreier war. Um 3 h Morgens trat dann abermals Frost und hierauf Anstieg der Temperatur ein. Der Vergleich der Resultate des ersten (Fieber) Tages und des zweiten (fieberfreien) Tages zeigte eine deutliche Mehrausscheidung von Kohlenstoff, sowie eine (um 9 Proc.) grössere Verhältnisszahl $\frac{C}{N}$ am ersten Tage, während der Stickstoffgehalt des Fieberharnes etwas geringer ist. Der dritte Tag (Fieber) in seiner Gesammtheit ergiebt ebenfalls eine Steigerung der Kohlenstoff- und Stickstoffexcretion und eine geringe Erhöhung der Verhältnisszahl beider im Vergleiche zu dem zweiten fieberfreien Tage. Die Resultate der Analyse beider Portionen, sowohl des Fieber- als Normalharnes dieses Tages sind nicht ohne weiteres, wie schon erwähnt, mit einander vergleichbar, nachdem die erste Partie 8, die zweite 16 Stunden umfasst und beide Portionen anderen Tageszeiten angehören, in welchen die Stoffzufuhr eine verschiedene war. Der Harn der fieberfreien Zeit hat einen grösseren Quotienten $\frac{C}{N}$ als der Fieberharn. In den vierten Tag, der, wie schon erwähnt, grösstentheils ohne Temperatursteigerung verlief, fällt gegen Morgen der Beginn eines Fieberanfalles, weshalb diese Versuchszahlen nicht vollkommen als Normale verwerthet werden können. Auffallend ist der geringe Werth des Verhältnisses $\frac{C}{N}$

(0,633) an diesem Tage gegenüber Werthen der vorhergehenden Tage (erster Tag: 0,897, daher ein Unterschied von 0,264, gleich 29,4 Proc.). Bei der Möglichkeit, dass wegen der fortwährend einander folgenden Fieberanfälle sich Nachwirkungen geltend machen, kann dieses Verhalten weder für, noch gegen die May'sche Anschauung verwerthet werden. Der Vergleich des ersten Fiebertages und des zweiten ohne Fieber verlaufenen Tages würde eventuell für die Annahme May's sprechen. —

Versuch 4.

18 Jahre alter Rumäne, welcher schon seit dem 13. Jahre an Intervallen von Malaria leidet. Vor Kurzem neuerdings Attaque von Febris tertiana. Graciler Mensch von 61 kg Körpergewicht. Anämisches Aussehen. In den Anfällen, welche bis 10 Stunden dauern, werden Temperaturen bis über 40° C. beobachtet; nach deren Abfall starker Schweiss. In den fieberfreien Intervallen Wohlbefinden. Typischer Milztumor, welcher den Rippenbogen um zwei Querfinger überschreitet. Im Blut der Parasit nachweisbar. Keine Albuminurie.

Die Nahrungszufuhr des Patienten besteht aus:

750 ccm Milch,
600 ccm Suppe,
300 ccm Wein,
1250 ccm Wasser,
4 Broten (200 g).

Eine völlig gleichförmige Ernährung war leider nicht durchzuführen. Bereits am vierten Tage (zweiter Versuchstag) erbrach der Kranke um ½6 h früh heftig und verlangte dringend eine andere Nahrung. Es wurde ihm deshalb zugestanden:

500 ccm Milch,
300 ccm Suppe,
500 ccm Wein,
1000 ccm Wasser,
60 g Schinken,
100 g Eierspeise,
4 Brode (200 g).

Am dritten, sowie am vierten Tage erhielt er nur 250 ccm Milch, dafür 250 ccm Thee und 250 ccm Wein; sonst die gleiche Zufuhr, wie am Vortage. Am vierten Tage wurde der Harn in zwei Portionen gesammelt und nur der Fieberharn der Analyse unterworfen.

Tabelle VIII und IX geben ein Bild der Temperaturschwankungen und der Excretionsverhältnisse durch den Harn.

Tabelle VIII.

Versuchstag	Datum	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6
1.	17./6.	38,2	39,8	40,4	39,6	38,3	37,8	37,0	36,8	36,7	36,5	36,2	36,2
2.	18./6.	36,0	36,0	36,2	36,4	36,9	37,3	37,5	38,3	38,8	39,0	39,4	40,1
3.	19./6.	39,7	39,2	38,9	37,3	37,0	37,0	36,8	36,7	36,7	36,5	36,2	36,2
4.	20./6.	36,1	36,2	36,4	37,3	38,4	38,6	38,9	39,3	38,5	38,5	38,3	38,3

Tabelle IX.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			C/N	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	17./6.	36,2—40,4	61,0	700	1021	0,2445	0,0667	0,0880	0,757	34,2285	9,3350	12,3235
2.	18./6.	36,0—40,1	61,0	1140	1026	0,2394	0,0653	0,0906	0,720	54,5765	14,8845	20,6682
3.	19./6.	36,2—39,7	62,0	530	1020	0,2168	0,0591	0,0751	0,787	22,9796	6,2671	7,9579
4. 8 h. früh bis 4 h. Nachm.	20./6.	36,1—37,3	61,9	640	1025	0,2529	0,0690	0,0940	0,734	32,3737	8,8292	12,0288

Leider war auch in diesem Falle das Fieber ein anteponirendes. Es erschien bei jedem Anfalle um fast 5 Stunden früher, so dass auf jeden Tag erhöhte Temperaturen fielen. Das Sammeln des 24-stündigen Harnes auf eine andere Zeit als von 8 h früh bis zur gleichen Stunde des folgenden Tages zu verlegen, erschien ebenfalls bei diesem Versuchsindividuum nicht möglich, da auch unter dieser Versuchsanordnung keine 24 stündige fieberfreie Periode hätte gewonnen werden können. Nachdem es weiterhin aus äusseren Gründen unmöglich war, den Patienten ohne therapeutischen Eingriff zu belassen, wurde der Harn am vierten Tage von 8 h früh bis 4 h Nachmittags nach vollständiger Entleerung der Blase gesammelt und diese Harnportion der Analyse unterworfen. Während dieser Zeit bestand normale Temperatur. Der Patient erhielt nun 1 g Chinin. Von 4 h Nachmittags bis 8 h früh wurde eine Menge von 480 ccm Harn mit dem specifischen Gewicht von 1023 aufgefangen. In demselben war Chinin nachweisbar. Im Verlaufe der letzten drei Versuchstage hatte Patient keinen Stuhl abgesetzt. Während des Versuches nahm bei relativ reichlicher Ernährung das Körpergewicht des Patienten (um fast 1 kg) zu. Die Harnmenge war eine wechselnde, ebenso das specifische Gewicht. Der Kohlenstoff- und Stickstoffgehalt des Harnes war schwankend mit der Menge des letzteren, so dass die Excretion in

je 5 ccm eine ziemlich gleichförmige war. Das Verhältniss C:N zeigte sich in der Harnportion der fieberfreien Zeit des vierten Tages kleiner als in der 24stündigen Menge der vorhergehenden Tage. Weitergehende Schlüsse wären aus diesen Resultaten allerdings kaum einwandsfrei.

III.

Schliesslich berichte ich noch über zwei Versuche, deren erster an einem von Angina befallenen Individuum, deren zweiter bei einem pneumonischen Patienten in der Nähe der Krise angestellt worden ist, und endlich noch über zwei weitere an mit Typhus unternommenen. Ich vereinige diese Versuche in eine Gruppe, weil es sich in denselben nicht um kurzdauernde Fieberanfälle, sondern um etwas länger während natürliche Infecte handelt. In allen vier Fällen kam die fieberhafte Zeit und die folgende Periode der Entfieberung in Vergleich. Nur einen der Versuche trifft der Vorwurf, dass die Bestimmungsgrössen gewonnen worden sind, während der Patient sich in einem wesentlich verschiedenen Zustand der Ernährung befand. Ich werde naturgemäss auf diesen letzteren Versuch auch nur geringeres Gewicht legen.

Versuch 5.

Der 26 Jahre alte Patient, der schon öfter an Halsentzündung gelitten hat, erkrankte am 15. Mai 1897 nach einer Verkältung abermals an Angina. Er ist ein 51 kg schwerer Mann. Die Vergrösserung der Tonsillen ist eine bedeutende. Die Halslymphdrüsen sind geschwollen.

Die Nahrung des Patienten besteht während des Fiebers aus:

500 ccm Wein,
500 ccm Milch,
800 ccm Trinkwasser,
1 Portion Milchspeise,
1 Kipfel.

Mit dem zweiten Versuchstage mussten dem Patienten täglich noch mehr verabfolgt werden:

1 Portion Obst (gedörrte Pflaumen),
150 ccm Weinsuppe.

Im Harn leichte Albuminurie. Täglich ein fester Stuhl.

Die Tabellen X und XI bringen eine Uebersicht der Temperatur- und Ausscheidungsverhältnisse durch den Harn während der Versuchszeit.

Tabelle X.

Versuchstag	Datum	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6
1.	19./5.	38,6	38,7	39,4	39,2	39,6	39,3	39,2	39,0	38,9	38,7	38,5	38,0
2.	20./5.	37,9	38,0	38,1	38,2	38,9	39,0	38,7	38,6	38,8	38,5	38,1	37,4
3.	21./5.	37,4	37,2	37,1	37,2	37,3	37,9	38,2	38,0	37,9	37,4	37,0	36,8
4.	22./5.	36,0	36,1	36,4	36,5	36,2	36,4	36,8	37,4	37,2	37,3	37,1	37,0

Tabelle XI.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			$\frac{C}{N}$	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	19./5.	38,0—39,6	51,0	730	1030	0,3264	0,0890	0,1150	0,774	47,6528	12,9962	16,7863
2.	20./5.	37,4—39,0	51,0	530	1021	0,2445	0,0667	0,0894	0,734	25,9158	7,0669	9,4790
3.	21./5.	36,8—38,2	50,5	1280	1019	0,2026	0,0553	0,0702	0,787	51,8751	14,1477	17,9648
4.	22./5.	36,0—37,4	50,4	2120	1013	0,1216	0,0332	0,0425	0,781	51,6980	14,0994	18,0731

Das Fieber erreichte 39,6° C. am ersten Tage, sank allmählich und am vierten Versuchstage trat normale Temperatur ein. Das Körpergewicht verringerte sich innerhalb dieser Zeit um 0,6 kg. Die Harnmenge war gering, besonders am zweiten Tage, trotz gesteigerter Zufuhr; stieg aber mit eintretender Entfieberung bedeutend, zugleich mit Herabminderung des specifischen Gewichtes. Die Ausscheidung des Kohlenstoffes und Stickstoffes durch den Harn war während der Zeit hohen Fiebers eine geringere als am dritten Tage und bei der Entfieberung. Die Differenz der Kohlenstoffausfuhr am fieberfreien Tage gegenüber dem ersten Tag (Fieber) beträgt 1,1032 g = 7,8 Proc. und die Differenz der Stickstoffexcretion 1,2868 g = 7,1 Proc. Der Quotient $\frac{C}{N}$ erlitt keine bedeutende Verschiebung, war aber am dritten Tage (höchste Temperatur 38,2° C.), sowie am Normaltage höher als in der Zeit hoher Temperaturen, er verhält sich also eher im Gegensatze zu der Aufstellung May's.

Versuch 6.

Der 12 Jahre alte Schüler J. G. bekam in der Nacht vom 16. zum 17. März Schüttelfrost und nachher Fieber. Seither entwickelte sich eine Pneumonie des rechten Unterlappens. Das Körpergewicht des Patienten betrug bei der Aufnahme 26,5 kg. Die Temperatur schwankte zwischen 38,6 bis 40,0° C.

Der Patient erhielt folgende Nahrung:

1000 ccm Milch,
250 ccm Rindssuppe mit Ei,
150 ccm Weinsuppe,
150 ccm Wein,
500 ccm Trinkwasser.

Infolge grossen Hungergefühles mussten dem Patienten am letzten Versuchstage (23. März) noch bewilligt werden:

60 g Schinken,
2 Semmeln,
50 ccm Wein.

Der Harn ist dunkelgefärbt, gering an Menge, eiweissfrei. Täglich ein fester Stuhl.

Die Temperaturschwankungen während der Versuchstage sind in Tabelle XII ersichtlich:

Tabelle XII.

Versuchstag	Datum	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6
1.	21./3.	38,7	38,9	39,0	39,0	39,1	38,0	37,7	37,4	37,0	36,8	36,5	36,7
2.	22./3.	36,0	36,5	37,0	37,0	36,6	36,5	36,6	36,3	36,0	36,2	36,4	36,1
3.	23./3.	36,4	36,2	36,4	36,4	36,5	36,5	36,7	36,7	36,5	36,6	36,7	36,7

Tabelle XIII orientirt über die Ausscheidungsverhältnisse durch den Harn.

Tabelle XIII.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			$\frac{C}{N}$	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	21./3.	36,5—39,1	26,5	610	1020	0,2511	0,0685	0,0914	0,749	30,6358	8,3552	11,1554
2.	22./3.	36,0—37,0	26,5	620	1020	0,2553	0,0696	0,0888	0,784	31,6607	8,6333	11,0127
3.	23./3.	36,2—36,7	26,4	760	1019	0,1954	0,0533	0,0762	0,699	29,7024	8,1007	11,5843

Bei diesem Versuche tritt bereits am ersten Versuchstage, dem 6. Fiebertage, die Krise ein. Die Temperatur sinkt rasch von 39,1° C. zu normalen Werthen. Die vorher trotz bedeutender Flüssigkeitsaufnahme geringe Harnmenge hebt sich am zweiten Tage der Ent-

fieberung unbedeutend, zugleich mit einer geringen Erniedrigung des specifischen Gewichtes. In der Ausscheidung von Kohlenstoff und Stickstoff durch den Harn erfolgt keine bedeutende Aenderung. An dem der Krise folgenden Tag steigt die Kohlenstoffexcretion etwas (um 0,2781 g = 3,2 Proc.), während der Stickstoffgehalt des Harnes eher ein wenig sinkt (um 0,1427 g = 1,3 Proc.), so dass der Quotient $\frac{C}{N}$ grösser als am Fiebertage wird. Und am zweitfolgenden Tage mit normaler Temperatur erfolgt abermals eine Aenderung des Verhältnisses $\frac{C}{N}$, sodass der Quotient gegen den Fiebertag um etwa 6,6 Proc. herabgemindert wird. Die Aenderung des Quotienten $\frac{C}{N}$ bewegt sich also hier im Sinne von May. Dass aber wenigstens nicht etwa der Temperaturverlauf als solcher hier das Maassgebende ist, geht daraus hervor, dass an dem ersten der Krise folgenden Tag der Quotient wirklich höher ist als am Tage der Krise. Der Patient befindet sich während des ganzen Versuches annähernd im Stickstoffgleichgewicht. —

Versuch 7.

33jähriger Mann, der seit 2 Wochen an einem leichten Typhus abdominalis leidet. Zur Zeit des Beginnes des Versuches befindet er sich etwa in der dritten Krankheitswoche. Seit Anfang der Krankheit ist er bereits etwas abgemagert. Das Körpergewicht beträgt jetzt 52,9 kg. Die Temperatur schwankt zwischen 38,5—40° C., die Pulsfrequenz übersteigt nicht 90 Schläge. Kein ausgeprägter Status typhosus. Mässig grosse Milzgeschwulst. Zwei Stühle pro Tag. Hypoleukocytose. Positive Diazoreaction. Kein Eiweiss im Harne.

Patient erhält bereits seit drei Tagen und ebenso durch die Versuchszeit folgende Nahrung:

1000 ccm Milch,
250 ccm Wein,
150 ccm Weinsuppe,
250 ccm Rindsuppe mit einem Ei,
150 ccm Stokes'scher Mischung,
2 Flaschen Sodawasser.

In den zwei letzten Versuchstagen erhielt Patient noch eine Portion Chaudeau, bestehend aus 1/10 Liter Wein, 2 Eidotter und 1 Löffel Zucker.

Die Temperaturschwankungen sind aus Tabelle XIV zu entnehmen.



Tabelle XIV.

Versuchstag	Datum	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6
1.	11./3.	38,4	38,6	38,8	39,1	39,4	39,5	39,6	39,5	39,3	39,0	38,7	38,5
2.	12./3.	38,0	37,9	37,6	37,7	38,9	38,9	38,6	38,1	37,9	37,6	37,3	37,4
3.	13./3.	38,1	38,6	38,3	38,5	38,4	38,6	38,8	38,9	38,7	37,8	37,6	37,3
4.	14./3.	37,1	38,0	38,6	39,1	37,1	37,8	37,9	37,6	37,8	37,9	38,1	37,6
5.	15./3.	37,1	38,0	38,1	38,2	38,6	38,7	38,9	38,8	38,6	38,8	38,4	38,2
6.	16./3.	37,0	37,2	37,3	38,5	38,7	38,6	38,2	38,0	37,9	38,0	37,8	37,7
7.	17./3.	36,7	36,5	36,6	37,5	37,7	37,9	38,1	37,9	37,3	37,1	36,9	36,8
8.	18./3.	36,5	36,4	36,3	36,2	37,4	37,3	37,4	37,3	37,1	37,2	36,9	36,4
9.	19 /3.	36,2	36,3	36,5	37,0	37,4	37,5	37,5	37,4	37,2	37,5	37,3	37,0

Die nächstfolgende Tabelle bietet eine Uebersicht über die Ausscheidungsverhältnisse von Kohlenstoff und Stickstoff durch den Harn.

Tabelle XV.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			C/N	Im Tagesharn		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	11./3.	38,4—39,6	52,9	620	1025	0,2698	0,0736	0,1053	0,699	33,4529	9,1971	13,0526
2.	12./3.	37,6—38,9	52,9	660	1026	0,2797	0,0763	0,1039	0,734	36,9140	10,0675	13,7098
3.	13./3.	37,3—38,9	52,6	670	1027	0,2862	0,0781	0,1070	0,729	38,3563	10,4608	14,3397
4.	14./3.	37,1—39,1	52,4	480	1026	0,2641	0,0720	0,0937	0,769	25,3498	6,9135	8,9940
5.	15./3.	37,1—38,9	52,2	520	1026	0,2727	0,0744	0,1060	0,702	28,3652	7,7360	11,0201
6.	16./3.	37,0—38,7	52,0	480	1026	0,2652	0,0723	0,1004	0,720	25,4558	6,9424	9,6348
7.	17./3.	36,5—38,1	50,4	570	1025	0,2529	0,0690	0,0948	0,728	28,8329	7,8635	10,8129
8.	18./3.	36,2—37,4	50,1	775	1016	0,1505	0,0411	0,0577	0,712	23,3349	6,3640	8,9377
9.	19 /3.	36,2—37,5	50,0	990	1014	0,1216	0,0332	0,0458	0,725	24,0852	6,5687	9,0610

Das Fieber des Patienten, welches am ersten Versuchstag 39,6° C. erreicht hatte, fällt beständig, so dass am achten und neunten Versuchstag bereits normale Temperaturen beobachtet werden. Das Körpergewicht sinkt während dieser Zeit von 52,9 auf 50,0 kg, also um fast 3 kg. An den Fiebertagen ist der Harn spärlich und dunkel gefärbt. Mit Eintritt der Entfieberung nimmt die Harnausscheidung zu und das specifische Gewicht des Urins wird geringer. Der Patient scheidet vom vierten bis neunten Versuchstag ziemlich vergleichbare Stickstoffmengen aus. Während des Fiebers ist die Kohlenstoff- und

Stickstoffexcretion ersichtlich grösser als in der fieberfreien Zeit. Die Mehrausscheidung des Kohlenstoffes am dritten Versuchstag, an welchem die Excretion am grössten gefunden wurde, im Vergleich zum Mittel der zwei letzten fieberfreien Tage, beträgt etwa 4 g, also ungefähr 40 Proc. Während sich hinsichtlich des Stickstoffes für dieselben Tage eine Differenz von 5,3 g, gleich 37 Proc. ergeben hat. Eine Abweichung des Quotienten $\frac{C}{N}$ während der Fiebertage von derselben Relation nach der Entfieberung war nicht zu beobachten. Es findet sich nämlich der Quotient $\frac{C}{N}$ während der sieben Fiebertages stark schwankend. Werthen von 0,769 stehen solche von 0,699 gegenüber (Differenz 9,1 Proc). Ein Mittel aus diesen Werthen wird kaum gezogen werden dürfen. Am dritten, fünften, sechsten und siebenten Versuchstag, also an vier Fiebertagen, ist der Werth identisch mit dem der Werthe nach der Entfieberung.

Versuch 8.

42 Jahre alter Gerber, der am 12. Mai 1897 die Prodrome des Typhus bekam. Der Beginn des Fiebers fällt vermuthlich etwa am 20. d. M. Im Anfange der Versuchsperiode beträgt das Körpergewicht 61,7 kg. Das Sensorium ist relativ frei. Während der Versuchsperiode besteht ein mässig hohes Fieber. Roseola. Bronchitis. Pulsfrequenz 90 bis 96. Palpable Milz. Leichte Albuminurie und Nukleoalbuminurie. Keine Diazoreaction. Starke Diarrhoe. Geringe Hypoleukocytose.

Die Nahrung besteht aus:

600 ccm Milch.
1000 ccm Trinkwasser.

Es ist dies jener Versuch, der insofern nicht vollkommen einwandsfrei ist, als der Mann zunächst während zwei aufeinanderfolgender Fiebertage und dann zwei Wochen später nach vollständiger Entfieberung wieder untersucht wurde zu einer Zeit, wo sein Körpergewicht auf 49,4 kg, also um 12,3 kg gesunken war. Das Fieber war lytisch abgefallen, und es waren nachher noch irreguläre Fieberbewegungen gefolgt. Afebril ist der Patient seit 20. Juli gewesen. In der Reconvalescenz wurde täglich nur ein Stuhl abgesetzt. Da sich gesteigerter Appetit einstellte, musste auch etwas mehr Nahrung zugeführt werden. Er erhielt in der fieberfreien Zeit:

2 Eier,
750 ccm Milch,
250 ccm Eiersuppe,
250 ccm Wein,
150 ccm Wasser.

Tabelle XVI und XVII bieten eine Zusammenstellung sämmtlicher zur Beurtheilung des Versuches nöthigen Ergebnisse und Daten.

Tabelle XVI.

Versuchstag	Datum	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6
1.	30./5.	38,7	38,2	38,5	38,4	38,6	38,5	38,8	38,5	38,6	38,7	38,3	38,0
2.	31./5.	37,8	38,2	38,5	38,4	38,6	38,5	38,3	38,1	37,8	38,0	37,9	37,7
3.	26./6.	36,0	36,0	36,6	36,4	36,3	36,1	36,4	36,3	36,1	36,0	36,1	36,0
4.	27./6.	36,0	36,0	36,1	36,0	36,1	36,1	36,4	36,2	36,3	36,1	36,0	36,2

Tabelle XVII.

Versuchstag	Datum	Körpertemperatur	Körpergew. in kg	Harnmenge in ccm	Spec. Gewicht des Harnes	In 5 ccm Harn			$\frac{C}{N}$	In der Tagesmenge		
						CO_2 in g	C in g	N in g		CO_2 in g	C in g	N in g
1.	30./5.	38,0—38,8	61,7	570	1013	0,1704	0,0465	0,0537	0,865	19,4278	5,2985	6,1246
2.	31./5.	37,7—38,6	61,4	600	1013	0,1632	0,0445	0,0562	0,792	19,5832	5,3409	6,7410
3.	26./6.	36,0—36,6	49,4	530	1020	0,2376	0,0648	0,0857	0,755	25,1818	6,8677	9,0895
4.	27./6.	36,0—36,3	49,4	660	1020	0,2288	0,0624	0,0805	0,775	30,2058	8,2379	10,6260

Der Umstand, dass die Einnahmen nicht die gleichen waren, konnte nach meinen früheren einschlägigen Untersuchungen keine in Betracht kommende Aenderung des Verhältnisses $\frac{C}{N}$ verursachen. Aber natürlich war infolge grösserer Einfuhr in der fieberfreien Zeit die Quantität des ausgeschiedenen Kohlenstoffes und Stickstoffes eine grössere. Die Relation $\frac{C}{N}$ war nach der Entfieberung merklich kleiner, so dass hier der Fieberharn gegenüber jenem der Reconvalescenzzeit relativ kohlenstoffreicher erscheint. Der Unterschied des dritten Versuchstages gegen den ersten beträgt 0,11 g = 13 Proc.

In allen meinen Versuchen war der Unterschied, welchen das einzelne Individuum am Anfang und Ende darbot, erstlich vorhandenes oder nicht vorhandenes Fieber und weiteres eine gewisse Differenz des Körpergewichtes. Abgesehen von dem Typhusfalle (Versuch 8), zeigte die Relation $\frac{C}{N}$ in allen diesen Versuchen eine numerische Abweichung. Es ist kaum anzunehmen, dass diese Ab-

weichung von der geringen constitutionellen Aenderung (Verminderung des Körpergewichtes, Aenderung des Eiweiss, Fettbestandes etc.) abhängt. Es liegt in der That näher, zu glauben, dass wirklich die Infecte hier das Maassgebende sind.

In allen meinen Versuchen geht aber zahlenmässig die Schwankung nicht über das Maass der Differenz hinaus, welche auch gesunde Menschen bei constantem Körpergewicht und Stickstoffgleichgewicht darbieten. Entgegen der Behauptung von May, dass im Fieber ganz allgemein der Quotient $\frac{C}{N}$ gesteigert ist, beweisen meine am Menschen gemachten Versuche, dass ein solches eindeutiges Verhalten keineswegs existirt. Für das Tuberculinfieber, für die Malaria des Menschen machte ich Beobachtungen, welche sich im Sinne der Annahme von May deuten lassen. Nach der Krise der Pneumonie geräth die Relation $\frac{C}{N}$ augenscheinlich in vom Temperaturablauf vollständig unabhängige, weil ganz entgegengesetzte Schwankungen. In dem Fall von Angina verhält sich die Sache eher umgekehrt, wie man nach May hätte erwarten müssen. Bei Typhus endlich fehlt, wie schon erwähnt, eine ersichtliche Aenderung. Ich behaupte auch keineswegs, dass etwa alle Fälle von Pneumonie, Typhus etc. des Menschen ganz dasselbe Verhalten des Quotienten $\frac{C}{N}$ zeigen müssten als in meinen doch relativ vereinzelten Beobachtungen; das aber muss ich aus meinen Untersuchungen doch mit aller Bestimmtheit entnehmen, dass bei den verschiedenen Fällen, beziehungsweise bei den verschiedenen Infecten kein eindeutiges Verhalten angenommen werden kann. Wenn man meiner Darlegung vielleicht die Schwierigkeit entgegen halten wollte, dass ich einmal fieberfreie Zeit ante und das andere Mal fieberfreie Zeit post febrem zum Vergleiche heranziehe, so muss ich mir diesen Einwand theilweise gefallen lassen. Diese Schwierigkeit ist nothwendig mit dem menschlichen Materiale gegeben. Wer an ein eindeutiges Verhalten der Relation $\frac{C}{N}$ glaubt, sollte einen solchen Einwand nicht erheben. Mindestens wird durch solche Bedenken keineswegs ein anderes Ergebniss meiner Versuche, welches von vornherein wahrscheinlich war, getroffen, dass die beobachteten Aenderungen des Quotienten $\frac{C}{N}$ keineswegs parallel gehen mit den Temperaturcurven und mit der Temperaturintensität.

Literatur.

1. Ewald, Ueber den Kohlensäuregehalt des Harnes im Fieber. Reichert und Du Bois-Reymond's Archiv. 1873. S. 1.
2. A. Loewy, Stoffwechseluntersuchungen im Fieber und bei Lungenaffectionen. Virchow's Archiv Bd. CXXVI, 1891, S. 218.
3. R. May, Der Stoffwechsel im Fieber. Habilitationsschrift, München 1893 und Zeitschrift für Biologie Bd. XXX, 1894, S. 1.
4. Rubner, Ueber den Stoffverbrauch im hungernden Pflanzenfresser. Zeitschrift für Biologie Bd. XVII, S. 214.
5. Gottlieb, Experimentelle Untersuchung über die Wirkung temperaturherabsetzender Arzneimittel. Archiv f. experiment. Pathol. u. Parmakol. Bd. XXVI, 1890. S. 419.
6. Palmer, Ueber den Einfluss verschiedener Eingriffe auf die Körpertemperatur an Kaninchen und Hunden. Inaug.-Dissert. Strassburg 1886.
7. W. Scholz, Eine Methode zur Bestimmung des Kohlenstoffes organischer Substanzen auf nassem Wege und deren Anwendung auf den Harn. Centralblatt f. innere Med. 1897. Nr. 15 u. 16.
8. F. Hirschfeld, Stoffwechseluntersuchungen bei Lungentuberculose nach Anwendung des Koch'schen Mittels. Berliner klin. Wochenschrift. 1891. Nr. 2. S. 29.
9. A. Loewy, Die Wirkung der Koch'schen Flüssigkeit auf den Stoffwechsel des Menschen. Berliner klin. Wochenschrift. 1891. Nr. 4. S. 93.
10. G. Klemperer, Die Einwirkung des Koch'schen Heilmittels auf den Stoffwechsel Tuberculöser. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 15. S. 545.

Graz, August 1897.

XX.

Aus der medicinischen Klinik zu Würzburg.

Ueber die Ausscheidungsstätten des Acetons und die Bestimmung desselben in der Athemluft und den Hautausdünstungen des Menschen.

Von

Privatdocent Dr. Johannes Müller.

(Zum Theil nach gemeinschaftlich mit Herrn Stabsarzt Stammler unternommenen Versuchen.)

(Mit 1 Abbildung.)

Durch zahlreiche Arbeiten sind wir zwar im Allgemeinen darüber belehrt, bei welchen pathologischen und physiologischen Zuständen Aceton im Harn vorkommt, jedoch sind die näheren Umstände, die zur vermehrten Acetonbildung und Ausscheidung führen, noch ebenso unbekannt wie die Muttersubstanzen dieses Stoffes. An eine befriedigende Lösung dieser noch offenen Fragen, deren Interesse stets ein reges sein wird, weil wir von ihrer Klärung auch eine genauere Einsicht in das Wesen des Diabetes mellitus erhoffen dürfen, ist nun meines Erachtens nicht eher zu denken, bis wir Kenntniss über alle Ausscheidungsstätten des Acetons und zugleich die nöthigen Bestimmungsmethoden besitzen.

Diese Vorfragen drängten sich mir auf, als ich vor längerer Zeit anfing, mich mit Versuchen über den Ursprung des Acetons zu beschäftigen, und die Aufgabe dieser Zeilen soll es sein, meine Erfahrungen in diesen Punkten mitzutheilen.

Dass die Nieren nicht die einzige Ausscheidungsstätte des Acetons sind, weiss man schon seit den Untersuchungen von Rupstein, Deich-

müller und anderen [1]). Alle diese Forscher konnten das Vorkommen von Aceton in der Athemluft nachweisen, ihre Methoden gestatteten ihnen aber nicht die quantitative Bestimmung. Auch in neuester Zeit, nachdem ich meine Methode bereits ausgebildet und länger benutzt hatte, sind 2 Arbeiten erschienen, die auf die Nothwendigkeit hinweisen, bei Untersuchungen über die Acetonausscheidung stets auf die Exhalationen zu achten, da im Urin nur ein Bruchtheil, und zwar manchmal ein ganz unbedeutender Bruchtheil des im Ganzen ausgeschiedenen Acetons zu finden ist, der durchaus keinen sicheren Maassstab für die Gesammtmenge gewährt. So fand Nebelthau [2]), dass eine in vorgeschrittenem Zustande chronischer Inanition befindliche Kranke in einer Stunde die erhebliche Menge von ca. 0,15 g Aceton ausathmete. Auf den Tag berechnet macht das 3,6 g, während in der 24stündigen Urinmenge nur ca. 0,35 g, also der zehnte Theil des exspirirten Acetons gefunden wurde. Nebelthau suchte das Aceton dadurch zu gewinnen, dass er durch eine mit Eis gekühlte Vorlage, die Jod-Jodkalium in alkalischer Lösung enthielt, 20 Minuten athmen liess. Das dabei gebildete Jodoform wurde abfiltrirt, getrocknet und gewogen. Eine nähere Beschreibung des gebrauchten Apparates fehlt, und bezüglich der Genauigkeit der Methode meint Nebelthau selbst, dass dabei Verluste nicht zu vermeiden waren.

Jüngst publicirte dann noch Geelmuyden [3]) Versuche, die gleichfalls die Bedeutung der Lungen als Ausscheidungsstätte des Acetons hervorheben. Er spritzte Kaninchen und jungen Hunden Aceton subcutan ein und fand von der gegebenen Menge während der folgenden 2—4 Tage 26,5—74,9 Proc. in der Athemluft wieder, dagegen im Harn nur 0,2—20,1 Proc. Geelmuyden bediente sich bei seinen Untersuchungen eines Apparates, der dem grossen Voit-

1) Siehe F. Rupstein, Ueber das Auftreten des Acetons beim Diabetes mellitus. Centralbl. f. die med. Wiss. 1874. S. 865 ff. — Deichmüller, Dissert. Inaug. Göttingen 1881. Cit. nach v. Jaksch. — Hilger, Ueber den Nachweis der Aethyldiacetsäure im Harn. Annal. der Chemie Bd. CXCV, S. 317. Le Nobel, Ueber die jodoformbildenden Körper in d. Exspirationsluft d. Diabetiker. Centralblatt f. d. med. Wiss. 1884. S. 420. — Albertoni, Die Wirkung und die Verwandlung einiger Stoffe etc. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. XVIII, S. 230. — v. Jaksch, Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. — Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Aceton etc. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXXIV, S. 169.

2) Ein Beitrag zur Kenntniss der Acetonurie. Centralbl. f. inn. Medicin. 1897. Nr. 38.

3) Ueber Aceton als Stoffwechselproduct. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIII, S. 431 ff.

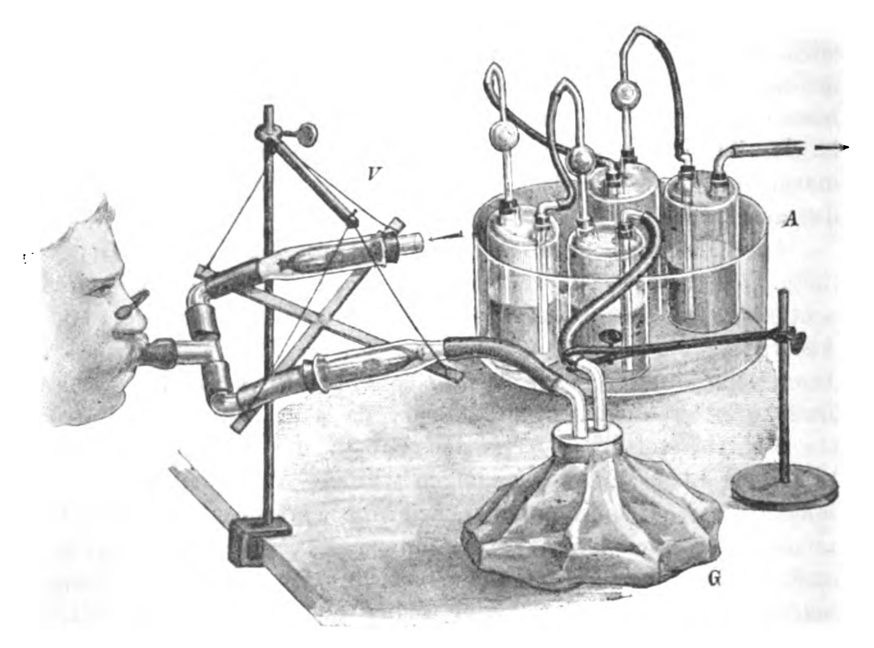
Pettenkofer'schen Respirationsapparat nachgebildet ist. Es wird Luft durch einen Kasten, in dem sich das Versuchsthier befindet, mit einer Wasserstrahlpumpe durchgesaugt und nach Befreiung von der CO_2 durch eine Gasuhr gemessen. Von dieser Hauptleitung geht eine Zweigleitung ab, die zu einem Kalirohr behufs Absorption der CO_2, dann zu einem Verbrennungsrohr mit glühendem Kupferoxyd und schliesslich zu einer Pettenkofer'schen Absorptionsröhre mit titrirtem Barytwasser führt. Durch eine Gasuhr wird auch die Luft der Zweigleitung gemessen und auch hier die Ventilation durch eine Wasserluftpumpe besorgt. Das die Zweigleitung passirende Aceton wird zum Theil in der Kaliröhre absorbirt und hier nach dem Messinger'schen Verfahren titrirt. Der Rest wird in dem Verbrennungsrohr zu CO_2 und H_2O verbrannt und dieser Theil als CO_2 in der Barytröhre bestimmt und auf Aceton umgerechnet. Durch entsprechende weitere Umrechnungen wird dann die Gesammtmenge des ausgeathmeten Acetons bestimmt.

Dieser im Princip wohl fehlerfreie Apparat hat den grossen Vortheil, dass man damit über mehrere Tage sich erstreckende Beobachtungen anstellen kann. Die nothwendigen Auswechselungen der Absorptionsröhren nehmen nur kurze Zeit in Anspruch, so dass dadurch keine Unterbrechung des Versuches bedingt wird. Für klinische Zwecke ist er aber nicht brauchbar, da seine Herstellung in einer für Menschenversuche geeigneten Grösse die Mittel der meisten klinischen Laboratorien übersteigen würde. Ausserdem ist sein Gebrauch ein recht umständlicher, wie alle Versuche, bei denen Gasmessungen vorgenommen werden müssen. Diese Gründe haben wohl auch Geelmuyden gezwungen, auf die Anwendung des Apparates bei seinen späteren Menschenversuchen zu verzichten und sich auf die nur schlecht verwerthbaren Resultate der Urinuntersuchungen zu beschränken.

Da nun die Nebelthau'sche und die Geelmuyden'sche Arbeit zeigen, wie rege zur Zeit wieder das Interesse der Frage nach dem Ursprung des Acetons geworden ist, so will ich einstweilen meine Methode zur Bestimmung des Acetons in der Athemluft des Menschen bekannt geben, indem ich mir vorbehalte, über die mit derselben gewonnenen Resultate hinsichtlich des Ursprunges des Acetons in einer demnächst folgenden Arbeit zu berichten.

Nachdem ich mich durch einige Vorversuche überzeugt hatte, dass sowohl beim Diabetes mellitus, als auch bei der sogenannten physiologischen Acetonurie nach Ausschluss der Nahrungskohlehydrate eine nicht unbedeutende Ausscheidung von Aceton durch die Lungen

stattfindet, suchte ich diese Acetonmenge zu bestimmen, indem ich sie in destillirtem Wasser auffing und dann nach dem Messinger-schen Verfahren direct titrirte. Ich bediente mich dabei zuerst einer ca. 1 m langen und 8 cm weiten, mit Glasperlen gefüllten Glasröhre, durch welche die Versuchsperson ausathmete. Durch diese Röhre rieselte in entgegengesetzter Richtung ein langsamer Strom destillirten Wassers, der das Aceton aus den Exhalationen absorbirte und in ein untergestelltes Gefäss führte.



V Ventilanordnung.
G Gummisack.
A Absorptionsapparat. An die letzte Woulf'sche Flasche ist der Geigel-Mayr'sche Ventilator angeschlossen zu denken.

Dieser Apparat erwies sich für die mässigen Luftmengen, wie sie bei Versuchen mit kleinen Thieren in Betracht kommen, als völlig tauglich, es wurde alles Aceton, wie eine angeschlossene Vorlage bewies, durch die Perlenröhre zurückgehalten; bei den stossweise durchtretenden, grösseren Exspirationsquanten des Menschen war aber die Absorption nicht vollständig. Ich erdachte mir deshalb die folgende Anordnung.

Die Exspirationsluft wird durch genügend weite Röhren durch

vier Woulf'sche Flaschen von je 1/2 Liter Inhalt geleitet. Diese Flaschen sind zur Hälfte mit destillirtem Wasser gefüllt. Das Zuleitungsrohr jeder Flasche reicht bis zum Boden, das Ableitungsrohr ist kurz, trägt einen Kugelaufsatz und steht durch einen Gummischlauch mit der folgenden gleichartigen Flasche in Verbindung. Alle 4 Flaschen befinden sich in einer aus kleinen Eisstücken und Kochsalz bereiteten Kältemischung. In dem stark gekühlten Wasser wird bei Einhaltung gewisser Bedingungen (s. w. u.) sämmtliches Aceton zurückgehalten und kann nach dem Messinger'schen Verfahren direct titrirt werden. Um nun den Exspirationsstrom aus einem stossweisen in einen gleichförmig fliessenden umzuwandeln, schaltete ich vor diese vier Woulf'schen Flaschen als Windkessel einen ca. 3 Liter fassenden dünnen Gummisack (grösste Nummer der gebräuchlichen Eisbeutel, der aber keine Stoffhülle haben darf, da er sonst zu schwer beweglich wird), ein mit Hülfe eines doppelt durchbohrten, grossen Korkstopfens.

Die Trennung der In- und Exspirationsluft wird durch eine Ventilanordnung besorgt, die ich dem Geppert-Zuntz'schen Respirationsapparat entlehnt habe.[1]) Mit Vortheil ersetzte ich die leicht verderbenden Därme durch die dauerhafteren, aber gleich leicht beweglichen Gummicondomblasen, die ich mit verdünntem Glycerin befeuchtete.

Der durch diese Ventilanordnung in den Gummiballon und dann in die Woulf'schen Flaschen eintretende Exspirationsstrom findet hier in dem Wasserdruck ein Hinderniss, das durch eine geeignete Aspirationsvorrichtung beseitigt werden muss. Nach von mir angestellten Versuchen genügt schon ein Wasserdruck von 8—10 cm, um auf die Dauer stark ermüdend zu wirken. Zugleich beeinflusst ein solches Hinderniss den Respirationsmodus in mannigfacher Weise, so dass eine Uebertragung der so am Apparat gefundenen Werthe auf die übrige Zeit, in der auf natürliche Weise geathmet wird, unstatthaft ist. Die Aspirationsvorrichtung muss also derart beschaffen sein, dass sie Exspirationsvolumina der verschiedensten Grösse zu bewältigen im Stande ist, und, da Schwankungen in der Exspirationsgrösse auch während ein und desselben Versuches leicht eintreten können, so muss auch die Möglichkeit gegeben sein, die Aspirationskraft diesen Schwankungen rasch anzupassen. Die von mir zuerst benutzten Wasserstrahlpumpen von der Grösse,

1) Zu beziehen durch die Gasmesserfabrik von S. Elster, Berlin, Neue Königstrasse 69.



wie sie in den Laboratorien üblich sind, erwiesen sich gleich als unbrauchbar. Sie aspiriren zwar mit grosser Kraft, aber bewältigen nur sehr wenig Luft, so dass selbst drei gleichzeitig angeschlossene Pumpen noch nicht genügten. — Einen meinen Bedürfnissen vollkommen entsprechendeu Aspirator fand ich nun in dem der Klinik gehörigen Geigel-Mayr'schen Schöpfradventilator [1]), dem bekannten Apparat zur pneumatischen Behandlung der Bronchitis, Lungenschrumpfung etc. Dieses Instrument bewältigt selbst in der kleineren Ausführung genügend grosse Luftmengen und kann den in den vier Woulf'schen Flaschen gegebenen Wasserdruck überwinden. Zudem kann man durch schnelleres oder langsameres Umdrehen des Schöpfrades und durch Oeffnen von Nebenhähnen die Aspirationskraft jeden Augenblick nach Belieben regeln.

Habe ich die letzte Woulf'sche Flasche durch einen Gummischlauch mit diesem Ventilator verbunden, so kann ich leicht die Aspiration so einrichten, dass die Exhalationsluft ohne nennenswerthen Widerstand das zweite Ventil, den Gummisack und das Wasser in den vier Woulf'schen Flaschen passirt. Die Beobachtung des Gummisackes und des zweiten Ventils zeigt mir stets an, ob ich die Aspirationsstärke richtig gewählt habe. Ist der Gummisack stärker gebläht, und wird das zweite Ventil bei der Inspiration des Versuchsindividuums tiefer eingezogen, so ist mir das ein Zeichen, dass nicht genügend aspirirt wird. Erscheint umgekehrt der Gummisack zusammengepresst, und bleibt das zweite Ventil auch während der Inspiration der Versuchsperson offen, so zeigt das eine zu kräftige Aspiration an, was auch von Schaden sein kann, wie weiter unten ausgeführt werden soll.

An diesem Apparat kann ein Mensch mit zugeklemmter Nase durch das bekannte Mundstück von weichem Gummi eine Stunde und länger ohne Beschwerden athmen. Es ist mir öfter vorgekommen, dass die Versuchspersonen am Apparat eingeschlummert sind. Nur den sich ansammelnden Speichel muss man von Zeit zu Zeit ablassen oder durch eine eingeschobene Flasche seine Ansammlung in den Röhren verhüten. [2]) — Da die Versuchsperson aber durch den Apparat an eine gewisse Stellung gebunden ist, so kann man die Versuche natürlich nicht ohne Unterbrechung über viele Stunden

1) Derselbe wird geliefert von der mechanischen Werkstätte der Würzburger Kreisrealschule.

2) Den Speichel habe ich einige Male auf Aceton untersucht; ich fand aber höchstens Spuren, die nicht von Belang sind.



ausdehnen, denn kein Mensch kann ohne grosse Beschwerde eine bestimmte Stellung länger als eine gewisse, individuell verschieden grosse Zeit einhalten.

Ich kann also, wie beim Geppert-Zuntz'schen Apparat, die Acetonbestimmungen nur für kürzere Zeiträume ausführen und muss die Ausscheidung für längere Perioden durch Rechnung aus dem Mittel von verschiedenen Bestimmungen, die sich möglichst gleichmässig auf die Periode vertheilen, gewinnen.

Ich habe es für zweckmässig gefunden, die Dauer des einzelnen Versuches nicht über 20—30 Minuten auszudehnen, und zwar aus folgenden Gründen. — Tritt die Exspirationsluft durch das eiskalte Wasser der vier Woulf'schen Flaschen, so wird bei Weitem der grösste Antheil des exhalirten Acetons zunächst in der ersten Flasche zurückgehalten. Da das Aceton aber keine feste Verbindung mit dem Wasser eingeht, so kann natürlich nicht verhütet werden, dass wegen der grossen Mengen durchstreichender Luft und der lebhaften Erschütterung des Wassers allmählich immer kleine Mengen wieder abgegeben werden. Diese werden zwar in den nächsten Flaschen wieder aufgehalten, aber das hat seine Grenzen. Schliesslich geht bei weiterer Ausdehnung des Versuches Aceton verloren. Die Absorption des Acetons kann nur dann als vollständig angesehen werden, wenn in der letzten Woulf'schen Flasche sich gar kein Aceton oder nur winzige Mengen in einer herausgenommenen Probe von einigen ccm mit der Lieben'schen Reaction nachweisen lassen.

Die ausserordentliche Schärfe dieser Reaction lässt sich nach meinen Erfahrungen noch dadurch wesentlich erhöhen, dass man sie in Form einer Schichtprobe anstellt. Ich verfahre dabei so, dass ich in einem Reagensrohr 5—6 ccm der Flüssigkeit mit einigen Tropfen Jod-Jodkaliumlösung versetze und dann an der Wand des schräg gehaltenen Röhrchens ca. 2 ccm starke Natronlauge (spec. Gew. 1,34) langsam herunterlaufen lasse. Selbst die geringsten Spuren Aceton lassen sich dann durch einen an der Grenze der beiden Flüssigkeiten auftretenden Jodoformring erkennen. Ist nach 5 Minuten bei scharfer Beobachtung kein Ring wahrnehmbar geworden, so kann nach meinen Erfahrungen in den 250 ccm Inhalt höchstens 0,3—0,4 mg Aceton enthalten sein. Diese winzigen Mengen können sich aber noch durch den Jodoformgeruch verrathen. — Fällt bei solchem Verfahren der Acetonnachweis in der letzten Flasche negativ aus, so habe ich die Gewissheit, dass das Accton bis auf wenige Procente (nach meinen Beobachtungen 4—7 Proc.) vollständig in dem

Wasser absorbirt wurde. Dies wird nach meinen bisherigen Erfahrungen sicher erreicht, wenn man den Versuch nicht über 25—30 Minuten ausdehnt. Man muss sich nur davor hüten, unnöthig grosse Quantitäten Luft durch den Apparat zu ziehen, was bei der oben beschriebenen Beachtung von Gummisack und zweitem Ventil leicht vermieden werden kann. Will man den Versuch länger ausdehnen, so muss man entweder die gebrauchten Woulf'schen Flaschen aus- und eine neue Serie Flaschen nebst Kühlapparat einschalten, welche Auswechselung in wenigen Secunden ausführbar ist, oder man muss von vorn herein eine grössere Anzahl Flaschen nehmen.

Nach Schluss des Versuches wird das Wasser der Woulf'schen Flaschen vereinigt und mit einem Theil desselben oder der ganzen Menge in entsprechend grossen Flaschen mit eingeschliffenem Glasstöpsel die Titration nach Messinger vorgenommen. Handelt es sich um einen einzelnen Versuch, so muss man Gummisack und Ventilapparat mit etwas destillirtem Wasser nachspülen. Bei fortlaufenden Versuchsreihen kann man letzteres unterlassen. — Häufig handelt es sich um die Titration weniger Milligramme Aceton, und man muss natürlich recht sorgfältig verfahren, um diese geringen Mengen auch vollständig zu finden. Ich habe bemerkt, dass es vortheilhaft ist, bei der Ueberführung in Jodoform die Lösung sehr stark alkalisch zu machen und die Mischung längere Zeit — eine halbe Stunde und mehr — stehen zu lassen. Auch das von Huppert empfohlene Schütteln scheint die Jodoformbildung zu beschleunigen.

Die mit der Athemluft in bestimmten Zeiträumen ausgeschiedenen Acetonmengen sind nun von verschiedenen Umständen abhängig.

1. Von dem Gehalt des Blutes an Aceton (oder Acetessigsäure), resp. von der im Körper sich bildenden Aceton- (Diacetsäure) menge. Je reicher der Acetongehalt des Blutes, oder je mehr Aceton in der Zeiteinheit im Körper gebildet wird, desto mehr Aceton muss auch von der Lungenoberfläche abdunsten.

2. Von der Grösse der Lungenventilation. Die Abdunstung des Acetons aus den Capillaren der Lungenoberfläche wird um so stärker vor sich gehen, je niedriger die Acetondampfspannung in der Alveolarluft ist und vice versa. Und der Gehalt der Alveolarluft an Aceton steht natürlich im umgekehrten Verhältniss zur Grösse der Lungenventilation. — So fand ich z. B. in der Athemluft eines Diabetikers bei ruhiger Athmung 14,3 mg Aceton pro hora, und als dann die Lungenventilation willkürlich möglichst verstärkt wurde, 17 mg pro hora.

Indess wird eine Vergrösserung der Lungenventilation nur vor-

übergehend die Ausscheidung des Acetons vermehren können, denn es muss infolge der vermehrten Abdunstung natürlich allmählich auch der Gehalt des Blutes an Aceton sich verkleinern, und damit wird wieder die Ausscheidung durch den Athem sinken.

Diese Verhältnisse muss man bei der Anstellung der Athemversuche berücksichtigen. Wir sind ja gezwungen, die Gesammtausscheidung in 24 Stunden aus einer Reihe von kurzen Versuchen zu berechnen, und diese Berechnung wird nur dann eine annähernd richtige sein, wenn die bei den Versuchen stattfindende Lungenventilation ungefähr der mittleren Ventilation eines ganzen Tages entspricht. Es wäre also beispielsweise verkehrt, die im Liegen der Versuchsperson bei völliger Muskelruhe und im nüchternen Zustand stattfindende niedrigste Ventilation als Grundlage der Berechnung zu wählen, wie dies bei Bestimmung des respiratorischen Gaswechsels sonst üblich ist. Wir würden dabei zu niedrige Zahlen bekommen. Andererseits würden wir bei aufrechter Stellung und starken willkürlichen Bewegungen eine zu hohe Ziffer erhalten. Ich habe deshalb als Normalwerth jenen angesehen, den ich bei sitzender Stellung und Ausschluss von Körperbewegungen gewann.

3. Beim Gebrauch des Apparates ist nun ferner genau darauf zu achten, dass die Versuchsperson in jedem Augenblick ohne Widerstand exspirirt, was leicht am Gummisack und dem 2. Ventil erkannt werden kann. Jede Erhöhung der Spannung der Alveolarluft muss natürlich die Acetonabdunstung stark beeinflussen, wie folgender Versuch beweist: Ein Diabetiker scheidet nach einem viertelstündigen Versuch bei ruhiger Athmung ohne Widerstand 13,6 mg Aceton pro hora aus. Hierauf wird die Aspiration durch langsameres Drehen des Ventilators verringert, so dass der Gummisack sich dauernd in ziemlich stark geblähtem Zustand befindet. Die Exspiration ist hierdurch erschwert, und es stellen sich während des viertelstündigen Versuches leichte Zeichen von Dyspnoe ein. Die Acetonausscheidung betrug jetzt nur 7,7 mg pro hora.

Ueber die mit diesem Apparat bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen gewonnenen Acetonmengen kann ich nur einige vorläufige Mittheilungen machen, da meine Versuche in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen sind. Als bemerkenswerth muss ich zunächst erwähnen, dass ich bis jetzt bei allen gesunden und vollernährten Personen, die ich untersuchte, kleine Mengen jodo-

formbildender Substanz in den Exhalationen fand[1]). Diese Mengen schwankten zwischen 1,3 und 3,3 mg Aceton pro hora. Um mich vor dem Fehler zu bewahren, dass etwa genossener Alkohol als Aceton in der Athemluft bestimmt wurde, liess ich die Versuchspersonen in den vorausgehenden 24 Stunden sich jedes geistigen Getränkes enthalten. Wein, in mässigen Mengen genossen, scheint die jodoformbildenden Substanzen indes nicht einmal zu vermehren, wie mich ein Versuch lehrte, bei dem ich 1/4 Stunde vorher 1/4 Liter fränkischen Rothwein trinken liess.

Bei Diabetikern und solchen Gesunden, denen die Nahrungskohlehydrate entzogen waren, fand ich bis jetzt Werthe bis 20 mg Aceton pro hora. — Ganz enorm war die Ausscheidung durch den Athem, wenn ich Gesunden Aceton per os verabreichte. Nach Einnahme von 3,8 g Aceton wurden in der 1. Stunde, selbstverständlich nach gründlicher Ausspülung der Mundhöhle, 130 mg Aceton wieder ausgeathmet.

Irgend welchen Parallelismus zwischen der Ausscheidung durch die Nieren und der durch die Lungen, konnte ich ebensowenig wie Geelmuyden entdecken. Geelmuyden fand, dass beim Kaninchen von subcutan verabreichtem Aceton 0,2—20 Proc. wieder im Urin erscheinen. Wenn man Menschen untersucht, findet man die Schwankungen noch ungleich bedeutender. — Ein Diabetiker schied regelmässig den weitaus grösseren Theil des Acetons mit dem Harn aus, während bei Gesunden, sowohl bei gemischter als bei Fett-Eiweisskost, gewöhnlich mehr Aceton mit dem Athem den Körper verlässt. — Gab ich Gesunden Aceton, so wurde der weitaus grössere Theil im Athem gefunden.

Es scheint demnach ein gewisser Gegensatz zwischen Diabetikern und Gesunden zu bestehen, doch sind meine Untersuchungen noch nicht genügend ausgedehnt, um dies bestimmt aussprechen zu können. Ich hoffe, in nächster Zeit das zur Entscheidung dieser Fragen nöthige Material zu gewinnen, und behalte mir einstweilen die Bearbeitung derselben vor.

Untersuchungen über die Ausscheidung des Acetons durch die Haut.

Nachdem ich die Bedeutung der Lungen als Ausscheidungsstätte des Acetons erkannt hatte, wandte ich mich der Frage zu, ob nicht

1) Auch v. Jaksch (a. a. O. S. 41) erwähnt bereits, dass es ihm gelungen sei, Spuren jodoformbildender Substanz in den Exhalationen von gesunden Individuen, die Wochen lang keinen Alkohol genossen hatten, zu finden.

auch die Haut als Ausscheidungsorgan in Betracht käme. Ich stellte mehrere Versuche mit Personen an, die 3—4 g Aceton per os genommen hatten, indem ich ihnen die gründlich gesäuberten Arme mit Guttaperchapapier luftdicht umhüllte. Nach mehreren Stunden spülte ich den unter der Guttaperchaschicht befindlichen Schweiss mit etwas destillirtem Wasser ab und untersuchte dieses mit Hülfe der Lieben-schen Probe. Ich fand deutliche Jodoformbildung. Als ich aber zur näheren Prüfung die Flüssigkeit destillirte und die 1. Portionen des Destillates wieder nach Lieben untersuchte, fand ich darin eine entschieden schwächere Jodoformbildung als im Rückstand. — Es handelte sich also in der Hauptsache um andere Substanzen und nicht um Aceton.

Dieser Schluss wurde weiter bestätigt, als ich in gleicher Weise den Schweiss vom Gesunden untersuchte, die kein Aceton genossen hatten. Auch hier erzielte ich mit der Spülflüssigkeit deutliche Jodoformbildung.

Um nun diese störenden, schwerflüchtigen Substanzen des Schweisses auszuschalten, und um zugleich Anhaltspunkte über die Grösse der etwaigen Acetonausscheidung durch die Haut zu gewinnen, wiederholte ich diese Versuche in anderer Anordnung. Ich setzte eine gesunde Person, die eine grössere Menge Aceton per os eine Viertelstunde vorher genommen hatte, in fast ganz entkleidetem Zustand unter eine grosse cylindrische Blechdose. Diese wurde am Boden durch Eintauchen in Wasser gegen die Aussenluft abgeschlossen. Die Nase wurde zugeklemmt, die Athemluft durch den Mund und einen Gummischlauch nach aussen geführt, so dass nichts davon sich der Luft im Inneren der Blechdose beimischen konnte. Dann wurde mit Hülfe des Geigel-Mayr'schen Ventilators reine, aus dem Freien stammende Luft durch 2 Oeffnungen der Blechdose durch diese durchgesaugt und weiterhin zu 4 Woulf'schen Flaschen geführt.[1]) Nach 30 Minuten untersuchte ich das in den Woulf'schen Flaschen befindliche Wasser und konnte darin selbst mit der Schichtprobe keine Jodoformausscheidung constatiren. Nur ein schwacher Jodoformgeruch verrieth, dass Spuren von Aceton übergegangen waren. — Als ich später den Versuch mit mir selber für eine Stunde wieder-

---

1) Die oben beschriebene, dem physiologischen Institute gehörige Blechdose wurde mir von Herrn Geheimrath Fick zur Verfügung gestellt. Bei der Ausführung dieses Versuches erfreute ich mich der liebenswürdigen Unterstützung des Herrn Collegen Gürber. Beiden Herren spreche ich meinen besten Dank aus.



holte, um ganz sicher zu sein, dass sich keine Exspirationsluft der Luft in der Blechdose beimischte, fand ich mit der Ringprobe eine eben erkennbare Jodoformausscheidung.

Es findet also durch die Haut nur eine äusserst geringe Ausscheidung von Aceton statt, die bei quantitativen Untersuchungen mit Recht vernachlässigt werden kann. Es genügt, das Aceton der Athemluft und des Urins zu bestimmen.

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

134. Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Zuckerausscheidung bei der Kohlenoxydvergiftung.

Von

Dr. **Wilhelm Rosenstein** aus Berlin.

Die vorliegenden Untersuchungen, deren Resultate ich bereits in meiner Dissertation[1]) mitgetheilt habe, schliessen sich unmittelbar an die von Straub[2]) an.

Straub erzielte durch Kohlenoxydvergiftung stets eine Zuckerausscheidung im Harn, wenn er die Hunde mit Fleisch fütterte. Sie blieb aber aus, als statt des Fleisches eiweissarme, aber kohlehydratreiche, aus Brot und wenig Milch bestehende Nahrung verabreicht wurde. Auch Fütterung mit reinem Traubenzucker vermochte an derartigen Thieren die Disposition zur Glykosurie nicht hervorzurufen. Es ergab sich somit das Resultat: „Weder Kohlehydrate, noch fertiger Traubenzucker gehen unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung in den Harn über."

Erhielten die eine Zeit lang mit Kohlehydraten gefütterten Versuchsthiere wieder Fleischnahrung, so trat unter dem Einfluss der Vergiftung prompt Glykosurie auf. Diese Resultate nöthigten Straub zu der Annahme, „dass die Glykosurie nach der Kohlenoxydvergiftung da, wo sie auftrat, durch die Fleischfütterung bedingt war, mit anderen Worten, dass der Zucker aus dem verfütterten Fleisch entstanden ist". Weitere mit den einzelnen Bestandtheilen des Muskelfleisches vorgenommene Versuche führten zu dem Ergebniss, dass Fleischextract nicht im Stande ist, eine Ausscheidung von Zucker

1) Berlin 1897.

2) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXXVIII, 1896, S. 139.

zu veranlassen, während Eiweiss, in Form von käuflichem Eieralbumin und Leim in Form von Gelatine verabreicht, das Auftreten einer Glykosurie ermöglichen, die nach Leimfütterung eine geringere Intensität und kürzere Dauer zeigt als nach Aufnahme von Eiweiss. Daraus darf nicht gefolgert werden, dass der bei der CO-Vergiftung in vermehrter Menge gebildete Zucker nur aus dem Eiweiss und dem Leim der zugeführten Nahrung stammt. Straub fütterte einen Hund, der wochenlang Fleischnahrung erhalten hatte, mehrere Tage mit Brot und Kartoffeln und fand bei der Vergiftung am 5. Tage 0,76 Proc., am 7. Tage 0,6 Proc. Zucker im Harn. In den nächsten 6 Tagen liess er den Hund hungern, gab am Abend des 7. Tages Brot und Wasser und vergiftete am 8. Tage; es trat keine Glykosurie auf. Die ausgeschiedenen Zuckermengen waren viel zu gering, um die Annahme einer Bildung von Zucker aus den in reichlicher Menge in der Nahrung enthaltenen Kohlehydraten zu rechtfertigen. Der Zucker ist vielmehr als entstanden anzusehen aus dem Körpereiweiss, das Anfangs noch in grosser Menge zur Verfügung stand. Als dieses durch mehrtägiges Hungern zum Schwinden gebracht worden war, vermochte auch kohlehydratreiche Nahrung eine Glykosurie nicht mehr hervorzurufen. Somit ist die erste Bedingung für das Auftreten einer Glykosurie bei der Kohlenoxydvergiftung, „dass das vergiftete Thier Eiweiss zu zersetzen hat", und zwar kann der Zucker „sowohl aus verfüttertem als auch aus dem vom Körper abgegebenen Eiweiss hervorgehen. Eiweisshunger bei überwiegender Kohlehydratzufuhr (Brotfütterung) bringt die Glykosurie zum Schwinden. Nach Zufuhr von reinen Kohlehydraten (Stärke, Traubenzucker, Milchzucker) tritt bei Kohlenoxydvergiftung keine Glykosurie auf."

Bei meinen Untersuchungen, in denen ich es mir zur Aufgabe gemacht hatte, die Zwischenproducte kennen zu lernen, die bei der Bildung von Zucker aus Eiweiss entstehen, leitete mich folgende Ueberlegung: Enthält die zugeführte Nahrung reichliche Mengen Eiweiss, so entsteht der Zucker bei der CO Vergiftung aus dem Eiweiss der Nahrung. Da das verfütterte Eiweiss auch in Form verschiedenartiger Spaltungsproducte zur Resorption gelangt, so ist es nothwendig, die einzelnen Verdauungsproducte des Eiweisses auf ihre Fähigkeit, Zucker zu bilden oder wenigstens die Zuckerbildung zu steigern, zu prüfen. Zu diesem Zwecke stellte ich mir durch künstliche Verdauung von Fibrin Leucin dar und benutzte sowohl dieses wie die bei der Darstellung zurückbleibende Mutterlauge zu Fütterungsversuchen.

Das Leucin gewann ich auf folgende Weise: Eine grössere Menge Fibrin (aus Ochsenblut) wird von dem anhaftenden Blute gereinigt und in einem grossen Becherglase mit destillirtem, durch eine Lösung von kohlensaurem Natrium schwach alkalisch gemachten Wasser versetzt. Dann werden zwei fein gehackte, vom Bindegewebe gereinigte Rinderpankreas und einige Stücke Thymol hinzugethan und diese Mischung für 24 Stunden bei ca. 38° in den Brutschrank gestellt. Die verdaute Masse wird zunächst durch ein Tuch gegossen, die colirte Flüssigkeit durch Essigsäure neutralisirt, auf dem Wasserbade eingeengt und filtrirt. Das Filtrat wird mehrere Stunden eingedampft, erkalten gelassen und dann wieder filtrirt. Inzwischen werden immer neue Portionen Fibrin der Verdauung unterworfen und, wie eben beschrieben, behandelt. Die Filtrate werden vereinigt, nochmals eingedampft, mit Thierkohle versetzt und durch ein Heisswasserfilter gegossen. Dann wird das Tyrosin durch Zusatz von Essigsäure ausgefällt und auf dem Filter gesammelt. Beim weiteren Einengen krystallisirt in der wiederum neutral gemachten Flüssigkeit das Leucin in Form von gelblich-weissen Kugeln aus und wird auf dem Filter gesammelt, mit destillirtem Wasser, das tropfenweise zugesetzt wird, gereinigt und getrocknet. Auf diese Weise gewann ich 36 g Leucin, allerdings in nicht völlig reinem Zustande. Dieses und die zurückbleibende Mutterlauge, in der sich nachträglich noch Leucin ausschied, wurden sorgfältig verschlossen an einem kühlen Orte aufbewahrt.

Bevor ich zu den geplanten Fütterungsversuchen überging, vergiftete ich zuerst Hunde, die mit Fleisch gefüttert waren, um den Grad der Vergiftung, welcher zur Hervorrufung einer Glykosurie nothwendig ist, genau kennen zu lernen. Es ist mit Bezug auf die negativen Resultate von Garofalo, der allerdings nicht mit reinem Kohlenoxyd vergiftete, von Interesse, dass auch ich Anfangs nach der Vergiftung keinen Zucker im Harn fand, lediglich weil ich zu schwach vergiftet hatte.

Versuchsanordnung.

Die Vergiftungen führte ich in der von Straub (a. a. O. S. 141) beschriebenen Weise aus.

Zu den Versuchen wurden männliche Hunde von 8—11 kg Körpergewicht verwandt, denen unmittelbar vor jeder Vergiftung Harn durch Catheter entnommen und auf Zucker und Eiweiss geprüft wurde. Zum qualitativen Zuckernachweis bediente ich mich der von Schmiedeberg[1]) angegebenen Mannitkupferlösung, in zweifelhaften Fällen wurde ausserdem die Gährungsprobe angestellt; die quantitative Bestimmung des Zuckers erfolgte durch Titrirung mit Mannitkupferlösung.

---

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII, 1891, S. 363, Anm.

Häufig beobachtete ich, dass der Harn, der vor dem Versuche die Kupferlösung unverändert gelassen hatte, sie nach der Vergiftung reducirte, ohne dass im Harn eine gährungsfähige Substanz nachzuweisen war. Zu einem ähnlichen Resultat gelangte Marthen[1]), der bei fünf durch Kohlendunst vergifteten Menschen den Harn durchweg zuckerfrei fand, in vier dieser Fälle jedoch eine deutliche Reduction der Fehling'schen Lösung feststellen konnte. Diese Reduction hängt vom Kreatinin ab, das bei der Kohlenoxydvergiftung vermehrt zu sein scheint. Ich habe bei Anstellung der Zuckerprobe den Harn stets auf das 5—10fache verdünnt, um einer Reduction durch Kreatinin und Harnsäure nach Möglichkeit vorzubeugen.

Sämmtliche Hunde, die ich zu meinen Experimenten benutzte, wurden einmal am Tage, um 8 Uhr Abends, gefüttert.

Meine ersten Versuche stellte ich an Hunden an, die Fleischnahrung erhalten hatten.

Versuch I. Männlicher Hund von 8,5 kg Körpergewicht. Wird seit 3 Wochen mit täglich 500 g Pferdefleisch gefüttert. Letzte Fütterung am 1. Januar 1897 Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn ist frei von Eiweiss und Zucker.

3 h. 8 m. 1. Vergiftung. Die Einathmung wird unterbrochen, sobald die Respiration beschleunigt wird.

3 h. 14 m. 2. Vergiftung.

3 h. 25 m. 3. Vergiftung. Auf den Boden gesetzt, vollführt der Hund typische Uhrzeigerbewegungen.

3 h. 40 m. 4. Vergiftung. Asphyxie. Künstliche Athmung durch rhythmische Thoraxcompression.

4. h. — m. 5. Vergiftung. Es tritt rasch vollständige Erholung ein.

Harnuntersuchung: Der unmittelbar nach der letzten Vergiftung durch Catheter entnommene Harn zeigt deutliche Zuckerreaction. 24 Stunden nach der Vergiftung werden zum ersten Male spontan 165 ccm alkalisch reagirenden Harnes gelassen, welcher weder Eiweiss noch Zucker enthält.

Dasselbe Resultat hatten zwei einige Wochen vorher an zwei anderen Hunden unter denselben Bedingungen angestellte Versuche, die ich hier nicht in extenso mittheile. Es gelang also leicht, bei mit Fleisch gefütterten Hunden durch Vergiftung mit Kohlenoyxdgas eine vorübergehende Glykosurie zu erzeugen.

Es wird nun der Versuch gemacht — nach dem Vorgange von Straub —, den Hund durch Verabreichung eiweissarmer Kost auf Stoffwechselbedingungen zu setzen, unter denen die Kohlenoxydvergiftung eine Glykosurie nicht mehr auszulösen vermag. Zu diesem

1) Virchow's Archiv Bd. CXXXVI, 1894.

Zwecke wird der Hund aus Versuch I vom 2. Januar 1897 Abends an täglich mit 200 g Brot und 1/2 Liter Fleischbrühe gefüttert und am 9. Januar vergiftet.

Versuch II. Derselbe Hund wie in Versuch I. Seit 7 Tagen mit täglich 200 g Brot und 1/2 Liter Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 8. Januar Abends 8 h. Der vor der Vergiftung entnommene Harn ist frei von Eiweiss und Zucker.

3 h. 25 m. 1. Vergiftung.
3 h. 32 m. 2. Vergiftung. Erbrechen von Schleim.
3 h. 38 m. 3. Vergiftung.
3 h. 48 m. 4. Vergiftung. Lange Asphyxie, künstliche Respiration 7 Minuten lang unterhalten.
4 h. 17 m. 5. Vergiftung. Die Athmung beginnt spontan.

Harnuntersuchung: Der nach der letzten Vergiftung entnommene Harn reducirt die Mannitkupferlösung schwach. Eine quantitative Zuckerbestimmung ist wegen der geringen Harnmenge nicht möglich.

Das Resultat dieses Versuches steht mit den Ergebnissen früherer Versuche nicht im Widerspruch. Auch Straub hat bei einem Hunde, den er acht Tage lang mit eiweissarmer Nahrung gefüttert hatte, eine Zuckerausscheidung von 0,6 Proc. feststellen können. Sowohl bei Straub's wie bei meinem Versuch hatte es sich um fette Hunde gehandelt. Ich komme auf diese Verhältnisse noch zurück.

Derselbe Hund erhält bis zum 8. Februar dieselbe Nahrung weiter, so dass er also vom 2. Januar bis 8. Februar täglich mit 200 g Brot und 1/2 Liter Fleischbrühe gefüttert wird.

Versuch III. Derselbe Hund wird im Verlauf einer Stunde fünfmal vergiftet. Der vor der Vergiftung als zuckerfrei befundene Harn enthält 3 Stunden nach der letzten Vergiftung reichliche Mengen Zucker.

Es tritt also eine Glykosurie auf, nachdem das Thier 5 Wochen lang mit Kohlehydraten ernährt worden ist.

Hält man an der Ansicht von Straub fest, dass der Zucker aus Eiweiss entsteht, so lässt dieser Versuch nur eine Erklärung zu: der Hund hat sich allmählich an die zugeführte Nahrung derart gewöhnt, dass er sie ganz auszunützen im Stande ist. Auf diese Weise reichen die eingeführten geringen Mengen von Eiweiss hin, um eine Eiweissverarmung des Organismus zu verhindern. Thatsächlich hat der Hund in den 5 Wochen nur etwa 100 g an Körpergewicht eingebüsst. Um die Richtigkeit dieser Erklärung zu erproben, wird der Hund auf völlig eiweissfreie Kost gesetzt. Er erhält vom 9. Februar an täglich 4 Esslöffel, d. h. ca. 90 g Stärke und 1/2 Liter Fleischbrühe. An den ersten 3 Tagen verweigert er die Nahrung, später

frisst er den grössten Theil der vorgesetzten Kost. Sein Körpergewicht sinkt in der Zeit vom 9. bis 27. Februar von 8,20 kg auf 6,93 kg.

Versuch IV. Derselbe Hund. Seit 18 Tagen mit Stärke und Fleischbrühe ernährt. Der Harn enthält vor der Vergiftung weder Zucker noch Eiweiss.

5 h. 30 m. 1. Vergiftung.
5 h. 37 m. 2. Vergiftung.
5 h. 53 m. 3. Vergiftung. Künstliche Respiration.
6 h. 14 m. 4. Vergiftung. Künstliche Respiration.
6 h. 45 m. 5. Vergiftung. Künstliche Respiration.

Harnuntersuchung: Der 2 Stunden nach der letzten Vergiftung durch Catheter entnommene Harn enthält reichliche Mengen Zucker.

Es ist also eine Glykosurie aufgetreten bei einem Hunde, der 18 Tage lang mit eiweissfreier Kost ernährt wurde und während dieser Zeit 1,27 kg, d. h. ca. $1/6$ seines Körpergewichtes eingebüsst hat.

Der Hund wird noch 2 Wochen lang mit derselben Nahrung gefüttert, er verliert in dieser Zeit 130 g an Körpergewicht.

Am 13. März wird er vergiftet und scheidet nach der Vergiftung prompt Zucker aus.

Musste schon die geringe Gewichtsabnahme während der ersten 3 Wochen auffallen, so erscheint der minimale Verlust von 130 g während der folgenden 2 Wochen ganz unglaublich. Die Untersuchungen, welche durch die Ferien eine kurze Unterbrechung erlitten hatten, wurden im Mai wieder aufgenommen.

Ich benutzte zu den folgenden Experimenten denselben Hund, der inzwischen mit Fleisch gefüttert worden war, und zur Controle einen zweiten Hund, der sich durch Grösse und Gewicht von dem ersten nur wenig unterschied. Beide Hunde werden unter denselben Ernährungsbedingungen gehalten und stets gleichzeitig vergiftet.

Versuch Va. 17. Mai. Schwarzer Hund (früher schon benutzt) von 6,9 kg Körpergewicht. Wird seit 14 Tagen mit 200 g Brot und $1/2$ Liter Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 16. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn reagirt sauer, enthält weder Eiweiss, noch Zucker.

11 h. 36 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 48 m. 2. Vergiftung.
12 h. 1 m. 3. Vergiftung.
12 h. 16 m. 4. Vergiftung; starke Asphyxie, künstliche Respiration.

Harnuntersuchung: Um 4 Uhr Nachmittags werden 55 ccm stark alkalisch reagirenden Harnes durch Catheter entleert. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 2 Proc. Eiweiss ist nicht vorhanden. Der in der folgenden Nacht gelassene Harn enthält Spuren von Zucker.

Versuch Vb. 17. Mai. Brauner männlicher Hund von 7,75 kg Körpergewicht, wird seit 4 Tagen mit 200 g Brot und 1/2 Liter Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 16. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn reagirt sauer, ist frei von Eiweiss und Zucker.

11 h. 41 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 54 m. 2. Vergiftung.
12 h. 8 m. 3. Vergiftung.
12 h. 27 m. 4. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Um 4 h. Nachmittags werden 52 ccm schwach alkalisch reagirenden Harnes durch Catheter entleert. Der Harn ist eiweissfrei. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 1,5 Proc. Der in der folgenden Nacht gelassene Harn enthält Spuren von Zucker.

Beide Hunde scheiden also, nachdem sie 4 Tage lang mit Brot und Fleischbrühe ernährt worden sind, Zucker aus. Da diese Zeit möglicherweise zu kurz ist, um die für das Verschwinden der Glykosurie nothwendige Eiweissverarmung zu erzielen, werden beide Hunde noch weitere 7 Tage mit derselben Kost gefüttert und während dieser Zeit dreimal vergiftet.

Versuch VIa. 20. Mai. Schwarzer Hund, seit 7 Tagen mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 19. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn reagirt alkalisch und ist zuckerfrei.

11 h. 56 m. 1. Vergiftung.
12 h. 1 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
12 h. 12 m. 3. Vergiftung.
12 h. 22 m. 4. Vergiftung.
12 h. 35 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 5 h. 15 m. Nachmittags durch Catheter entleerten 57 ccm Harn reagiren alkalisch und enthalten kein Eiweiss. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 0,5 Proc.

Versuch VIb. 20. Mai. Brauner Hund, seit 7 Tagen mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 19. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung entnommene Harn reagirt alkalisch und ist zuckerfrei.

11 h. 59 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
12 h. 3 m. 2. Vergiftung.
12 h. 15 m. 3. Vergiftung. Erbrechen von Schleim und Wasser; kurz vor der Vergiftung hat der Hund Wasser getrunken.
12 h. 30 m. 4. Vergiftung.
12 h. 43 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 3 h. 15 m. durch Catheter entnommenen 33 ccm Harn reagiren schwach alkalisch und enthalten kein Eiweiss. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 0,5 Proc.

Versuch VIIa. 22. Mai. Schwarzer Hund, seit 9 Tagen mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 21. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn reagirt sauer und ist zuckerfrei.

10 h. 41 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
10 h. 46 m. 2. Vergiftung. Erbrechen von Schleim.
10 h. 58 m. 3. Vergiftung.
11 h. 20 m. 4. Vergiftung.
11 h. 30 m. 5. Vergiftung. Künstliche Athmung.

Harnuntersuchung: Der um 12 h. 30 m. durch Catheter entleerte Harn reducirt Mannitkupferlösung stark. Titrirung ist wegen der geringen Harnmenge nicht möglich. Die folgende Harnprobe erweist sich als zuckerfrei.

Versuch VIIb. 22. Mai. Brauner Hund, seit 9 Tagen mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 21. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung entnommene Harn reagirt sauer und ist zuckerfrei.

10 h. 44 m. 1. Vergiftung.
10 h. 51 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 1 m. 3. Vergiftung.
11 h. 23 m. 4. Vergiftung.
11 h. 35 m. 5. Vergiftung. Künstliche Athmung.

Harnuntersuchung: Der um 12 h. 30 m. durch Catheter entnommene Harn reducirt die Mannitkupferlösung stark. Titrirung wegen der geringen Harnmenge unmöglich. Die nächste Harnprobe erweist sich als zuckerfrei.

Versuch VIIIa. 24. Mai. Schwarzer Hund, seit 11 Tagen mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 23. Mai Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entleerte Harn ist zuckerfrei.

4 h. 11 m. 1. Vergiftung. Entleerung von Harn, der leider nicht aufgefangen wurde.
4 h. 17 m. 2. Vergiftung.
4 h. 31 m. 3. Vergiftung. Künstliche Athmung.
4 h. 46 m. 4. Vergiftung. Abgang von Schleim aus dem Anus.
5 h. — m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 5 h. 45 m. durch Catheter entnommenen 20 ccm Harn reagiren schwach alkalisch und sind eiweissfrei. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 1 Proc.

Versuch VIIIb. 24. Mai. Brauner Hund, seit 11 Tagen mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 23. Mai Abends 8 h. Der kurz vor der ersten Vergiftung spontan gelassene Harn ist zuckerfrei.

4 h. 15 m. 1. Vergiftung. Entleerung von Harn, welcher sich als zuckerfrei erweist.
4 h. 20 m. 2. Vergiftung.
4 h. 33 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung. Entleerung von Harn. Speichelfluss.

4 h. 50 m. 4. Vergiftung.
5 h. 3 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 5 h. 45 m. durch Catheter entnommenen 25 ccm Harn reagiren alkalisch, sind eiweissfrei und enthalten Spuren von Zucker.

Beide Hunde scheiden also, nachdem sie 11 Tage lang mit Brot und Fleischbrühe ernährt worden sind, unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung Zucker aus. Stammt dieser Zucker aus Eiweiss oder entgegen den Anschauungen Straub's aus den Kohlehydraten der Nahrung? Auch Straub hat bei Zufuhr von Brot eine Glykosurie beobachtet. Aber der Procentgehalt des Harnes an Zucker war so gering, dass Straub Anstand nahm, die kohlehydratreiche Nahrung für die Bildung des Zuckers in Anspruch zu nehmen. In meinen Versuchen handelt es sich um eine Zuckerausscheidung, die zwischen Spuren und 2 Proc. schwankt. Selbst wenn die eingeführte Nahrung in einem für den Darm eines Fleischfressers ungewöhnlich hohem Grade resorbirt worden ist, so erscheint es kaum glaublich, dass die geringen Eiweissmengen hinreichen konnten, eine Glykosurie dieses Grades zu veranlassen. Eher darf man das Körpereiweiss für die Glykosurie verantwortlich machen.

Es schien also die nach Straub zum Verschwinden der Glykosurie nothwendige Eiweissverarmung des Organismus noch nicht erzielt zu sein, wenn anders das Eiweiss und nicht die Kohlehydrate als Quelle der Zuckerbildung anzusehen sind.

Die bisher beschriebenen Versuche sollten ursprünglich nur Mittel zum Zweck sein. Durch die eiweissarme Nahrung sollten die Versuchsthiere unter Ernährungsbedingungen gesetzt werden, unter denen sie nach der Vergiftung nicht diabetisch wurden. War dieser Zustand erreicht, so konnte mit der Verabreichung des Leucins und der bei seiner Darstellung gewonnenen Mutterlauge begonnen werden. Trat dann im Anschluss an die Vergiftung eine Glykosurie auf, so musste sich der Zucker aus den verfütterten Verdauungsproducten gebildet haben. Da es mir auf diese Weise nicht glückte, das Auftreten einer Glykosurie zu vermeiden, so liess ich beide Hunde eine Zeit lang hungern und vergiftete sie dann.

Versuch IXa. 28. Mai. Schwarzer Hund, am 23. Mai Abends 8 h. zum letzten Male mit Brot und Fleischbrühe gefüttert, erhält seitdem nur Wasser. Vor der Vergiftung werden 30 ccm sauer reagirenden Harnes ohne Eiweiss und Zucker entnommen.
11 h. 25 m. 1. Vergiftung.
11 h. 29 m. 2. Vergiftung.

11 h. 45 m. 3. Vergiftung.
11 h. 58 m. 4. Vergiftung.
12 h. 15 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Um 12 h. 30 m. werden einige Tropfen Harn durch Catheter entleert, die sich als zuckerfrei erweisen. Die um 2 h. durch Catheter entnommenen 10 ccm Harn enthalten ebenfalls keinen Zucker.

Versuch IXb. 28. Mai. Brauner Hund, am 25. Mai Abends 8 h. zum letzten Male mit Brot und Fleischbrühe gefüttert, erhält seitdem nur Wasser. Vor der Vergiftung werden 75 ccm sauer reagirenden Harnes ohne Eiweiss und Zucker entnommen.

11 h. 27 m. 1. Vergiftung.
11 h. 31 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 48 m. 3. Vergiftung.
11 h. 58 m. 4. Vergiftung.
12 h. 18 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 2 h. durch Catheter entnommenen 20 ccm Harn erwiesen sich als zuckerfrei.

Beide Versuche bestätigen die bereits von Senff beobachtete Thatsache, dass bei hungernden Hunden durch die Kohlenoxydvergiftung eine Glykosurie nicht hervorgerufen werden kann. Ich benutzte den erreichten Zustand beider Versuchsthiere, um sofort mit der Fütterung der bei der Leucinbereitung gewonnenen Mutterlauge zu beginnen.

Versuch Xa. 29. Mai. Schwarzer Hund. Letzte Fütterung am 23. Mai Abends 8 h.

Am 29. Mai werden um 11 h. 45 m., um 1 h. 45 m. und um 3 h. 15 m. je 50 ccm schwach alkalisch reagirender Mutterlauge mit der Schlundsonde injicirt. Die erste Portion wird nach einigen Minuten völlig ausgebrochen. Von der zweiten Portion geht während der Injection eine geringe Menge verloren. Um $3^3/_4$ h. wird wiederum ein grosser Theil Mutterlauge erbrochen, so dass höchstens die Hälfte der eingeführten 150 ccm zur Resorption kommen können.

Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn ist zuckerfrei.

4 h. 18 m. 1. Vergiftung.
4 h. 24 m. 2. Vergiftung.
4 h. 38 m. 3. Vergiftung.
4 h. 45 m. 4. Vergiftung. Starke Asphyxie, unwillkürliche Kothentleerung. Trotz lange Zeit durchgeführter künstlicher Athmung geht das Thier etwa 15 Minuten nach der letzten Vergiftung zu Grunde.

Harnuntersuchung: Bei der sofort nach dem Tode vorgenommenen Section finden sich in der Harnblase einige Tropfen Harn, welche die Mannitkupferlösung deutlich reduciren.

Versuch Xb. 29. Mai. Brauner Hund. Letzte Fütterung am 23. Mai Abends 8 h.

Am 29. Mai werden um 11 h. 45 m., um 1 h. 45 m. und um 3 h. 15 m. je 50 ccm schwach alkalisch reagirender Mutterlauge mit der Schlundsonde injicirt. Von der zweiten Portion wird eine kleine Menge ausgebrochen; auch von der dritten Portion geht etwa die Hälfte durch Erbrechen verloren.

Der um 4 h. durch Catheter entnommene Harn ist zuckerfrei.

4 h. 20 m. 1. Vergiftung.

4 h. 26 m. 2. Vergiftung. Entleerung von Harn, der leider nicht aufgefangen wird.

4 h. 33 m. 3. Vergiftung. Erbrechen während und nach der Vergiftung.

4 h. 40 m. 4. Vergiftung.

5 h. 2 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Der um 5¼ h. durch Catheter entleerte sauer reagirende Harn reducirt die Mannitkupferlösung und vergährt mit Hefe. Zuckergehalt 0,75 Proc. Der in der Nacht gelassene Harn ist zuckerfrei.

Bei beiden im Hungerzustande befindlichen Hunden tritt demnach nach Fütterung mit der Mutterlauge unter dem Einfluss der CO-Vergiftung eine Glykosurie auf. Es ist kaum zweifelhaft, dass sich der Zucker aus den zur Resorption gekommenen Verdauungsproducten gebildet hat.

In beiden Versuchen ist die Vergiftungsintensität nicht stärker gewählt worden als gewöhnlich. Wenn es trotzdem nicht gelang, das eine Versuchsthier durch künstliche Respiration am Leben zu erhalten, so ist dies dadurch zu erklären, dass bei dem durch mehrtägiges Hungern geschwächten Organismus die Herzthätigkeit leichter erlahmen konnte als bei einem gut genährten Thiere.

Die spektroskopische Untersuchung des dem Herzen entnommenen Blutes ergab das Vorhandensein von Kohlenoxydhämoglobin neben Oxyhämoglobin: nach der Reduction waren im Grün noch deutlich 2 Streifen zu sehen, zwischen ihnen trat ein breites verwaschenes Band auf. Es ist dieser Befund dadurch zu erklären, dass der Tod bei der CO-Vergiftung früher eintritt, als eine vollkommene Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd stattgefunden hat.

Der braune Hund wird nunmehr wieder mit Brot und Fleischbrühe gefüttert.

Versuch XI. 2. Juni. Brauner Hund, seit dem 30. Mai täglich mit 200 g Brot und ½ Liter Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 1. Juni Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene Harn reagirt sauer, ist frei von Eiweiss und Zucker.

11 h. 9 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 14 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 30 m. 3. Vergiftung.
11 h. 36 m. 4. Vergiftung.
11 h. 52 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um $12^3/_4$ h. durch Catheter entnommenen 22 ccm alkalisch reagirenden Harnes erweisen sich als völlig zucker- und eiweissfrei.

Der Anfangs zwischen Straub's und meinen Versuchen bestehende Widerspruch klärt sich durch diesen Versuch auf. Bei dem in gutem Ernährungszustande befindlichen Hunde reichte die Brotnahrung aus, um einer Eiweissverarmung des Organismus vorzubeugen. Es konnte sich daher aus dem Körpereiweiss Zucker bilden. Nach mehrtägigem Hungern war dies nicht mehr möglich.

Nachdem sich die Mutterlauge als zuckerbildend [1]) erwiesen hatte, wurden die einzelnen Bestandtheile derselben auf ihre Fähigkeit, eine Glykosurie hervorzurufen, untersucht. Den Anfang machte ich mit Leucin, da dieses in verhältnissmässig reinem Zustande dargestellt worden war.

Versuch XII. 4. Juni. Brauner Hund, seit dem 30. Mai mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 3. Juni Abends 8 h. Der Hund erhält um $11^1/_2$ h. und um 2 h. je 18 g Leucin mit etwas Wasser mittels Schlundsonde injicirt. Kurz nach 2 h. erbricht er eine geringe Menge.

Die um $4^1/_2$ h. durch Catheter entnommenen 97 ccm stark alkalisch reagirenden Harnes sind zucker- und eiweissfrei.

4 h. 42 m. 1. Vergiftung.
4 h. 45 m. 2. Vergiftung. Erbrechen schleimiger Massen.
4 h. 50 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
5 h. 7 m. 4. Vergiftung.
5 h. 13 m. 5. Vergiftung. Entleerung einer geringen Menge Harn, der leider nicht aufgefangen wird.

Harnuntersuchung: Die um $5^3/_4$ h. durch Catheter entnommenen 8 ccm sauer reagirenden Harnes erweisen sich als völlig zucker- und eiweissfrei. Der nächste spontan gelassene Harn enthält ebenfalls keinen Zucker.

Da ich im Ganzen nur 36 g Leucin dargestellt hatte und mir die Zeit zu einer erneuten Darstellung fehlte, so musste ich auf eine Wiederholung des vorstehenden Versuches verzichten. Aus dem negativen Resultat dieses einen Versuches Schlüsse zu ziehen, erscheint mir gewagt. Keinesfalls darf auf Grund dieser einen Unter-

1) Ein dritter mit der Mutterlauge angestellter Versuch, der ebenfalls ein positives Resultat ergab, wird weiter unten beschrieben werden.

suchung die Möglichkeit, dass sich aus Leucin Zucker bilde, zurückgewiesen werden.

Der Hund wurde weiter mit Brot und Fleischbrühe gefüttert und am 11. Juni vergiftet. Der 1½ Stunden nach der letzten Vergiftung entnommene Harn enthält Spuren von Zucker: er reducirt Mannitkupferlösung und vergährt mit Hefe. Der Hund erhält dieselbe Nahrung weiter und wird am 23. Juni von 11 h. 16 m. bis 11 h. 54 m. fünfmal stark vergiftet. Sowohl der um 12½ h. wie der um 5 h. Nachmittags durch Catheter entnommene Harn erweist sich als zuckerfrei. Ich wiederholte nun den Versuch Xb, nur mit dem Unterschiede, dass ich diesmal die Mutterlauge vorher filtrirte.

Versuch XIII. 30. Mai. Brauner Hund, seit dem 30. Mai mit Brot und Fleischbrühe gefüttert. Letzte Fütterung am 29. Juni Abends 8 h. Letzte Vergiftung am 23. Juni mit negativem Resultat.

Der Hund erhält am 30. Juni 150 ccm filtrirter Mutterlauge in 3 Portionen zu je 50 ccm mit der Schlundsonde injicirt, die erste Portion um 11¼ h., die zweite um 1½ h. und die dritte um 3½ h. Von der zweiten Portion wird ein grosser Theil erbrochen.

Die vor der Vergiftung durch Catheter entnommenen 85 ccm alkalisch reagirenden Harnes sind zuckerfrei.

4 h. 39 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
4 h. 47 m. 2. Vergiftung.
4 h. 55 m. 3. Vergiftung.
5 h. 5 m. 4. Vergiftung.
5 h. 24 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Um 6 h. werden 40 ccm sauer reagirenden, eiweissfreien Harnes durch Catheter entnommen. Titrirung mit Mannitkupfersäure ergiebt einen Zuckergehalt von 2 Proc. Die nächste spontan gelassene Portion Harn ist zuckerfrei.

Dieser Versuch erweist wiederum, dass es unter dem Einfluss der verfütterten Mutterlauge zu einer Glykosurie kommt, mithin die bei der Pankreasverdauung des Fibrins entstehenden Producte im Stande sind, Zucker zu bilden. Es lag nahe, an eine Bildung des Zuckers aus Albumosen und Peptonen zu denken. Bei einer mit Ammoniumsulfat gesättigten Probe der Mutterlauge trat keine Ausscheidung auf. Auch als eine kleine Menge Mutterlauge auf dem Wasserbade eingeengt und dann mit Ammoniumsulfat versetzt wurde, war die Ausscheidung so minimal, dass an einen Einfluss der Albumosen auf die Zuckerbildung nicht gedacht werden konnte. Es wurde nun die ganze Mutterlauge filtrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt und mit einem Ueberschuss von Alkohol versetzt. Von dem entstehenden Niederschlag wurde der überstehende Alkohol

abgegossen, der Rest des im Niederschlage enthaltenen Alkohols auf dem Wasserbade verjagt. Ich erhielt auf diese Weise eine braune, syrupartige Masse, die ich kurzweg als Peptonsyrup bezeichnen will.

Bevor ich mit dieser Masse Versuche anstellte, wurde der Hund, der täglich mit Brot und Fleischbrühe gefüttert worden war, am 6. Juli probeweise vergiftet. Die eine Stunde nach der letzten Vergiftung entnommenen 50 ccm Harn enthielten 0,5 Proc. Zucker. Um den beabsichtigten Fütterungsversuch möglichst einwandsfrei zu gestalten, liess ich den Hund 3 Tage lang hungern. Die am 9. Juli vorgenommene Vergiftung hatte keine Glykosurie zur Folge.

Versuch XIV. Brauner Hund, erhält seit 4 Tagen nur Wasser. Am 10. Juli bekommt der Hund 40 g Peptonsyrup in 280 ccm Wasser gelöst in 5 Portionen, um $10^1/_2$ h. 65 ccm, um $11^3/_4$ h. 65 ccm, um $12^3/_4$ h. 65 ccm, um $2^1/_4$ h. 40 ccm und um $2^3/_4$ h. 45 ccm. Bis um $3^1/_2$ h. hat er nichts erbrochen.

Die um $3^3/_4$ h. durch Catheter entnommenen 83 ccm schwach alkalisch reagirenden Harnes sind zuckerfrei.

3 h. 53 m. 1. Vergiftung. Entleerung breiiger Kothmassen.

3 h. 58 m. 2. Vergiftung.

4 h. 5 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Harn- und Kothentleerung. Enorme Herzfrequenz.

4 h. 31 m. 4. Vergiftung. Asphyxie, künstliche Athmung.

4 h. 37 m. 5. Vergiftung. Starke Asphyxie, künstliche Athmung.

Harnuntersuchung: Die um $5^1/_2$ h. durch Catheter entleerten 13 ccm sauer reagirenden Harnes enthalten Spuren von Eiweiss, aber keinen Zucker. Der um $8^1/_2$ h. Abends durch Catheter entnommene Harn ist ebenfalls zuckerfrei.

Das negative Resultat dieses einen Versuches lässt noch keinen sicheren Schluss zu. Ich betone, dass der Hund von der injicirten Flüssigkeit nichts erbrochen hat; man darf daher annehmen, dass der grösste Theil des Peptonsyrups resorbirt worden ist. Ausserdem ist in dem vorstehenden Versuch die Vergiftungsintensität absichtlich etwas stärker gewählt worden. Dadurch gewinnt dieser Versuch an Werth. Ich wiederholte dieses Experiment an einem zweiten Hunde, der bereits im Mai angeschafft und zuerst mitBrot und Milch gefüttert worden war. Auch bei diesem Versuchsthier gelang es mir erst nach mehreren Wochen, die Glykosurie zum Schwinden zu bringen. Ich theile hier die ersten Versuche, die ich mit diesem Hunde anstellte, in extenso mit. Der Kürzer halber bezeichne ich im Folgenden dieses Versuchsthier als „schwarz-weisser Hund".

Versuch XV. 2. Juni. Schwarz-weisser männlicher Hund von 1,1 kg Körpergewicht. Noch nicht zu Versuchen benutzt. Wird seit dem 29. Mai mit täglich 200 g Brot und 200 g mit der gleichen Menge Wasser verdünnter Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 1. Juni Abends 8 h. Der vor der Vergiftung durch Catheter entnommene, schwach alkalisch reagirende Harn ist zucker- und eiweissfrei.

11 h. 25 m. 1. Vergiftung.
11 h. 33 m. 2. Vergiftung. Asphyxie, künstliche Athmung.
11 h. 45 m. 3. Vergiftung.
11 h. 57 m. 4. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um $12^3/_4$ h. durch Catheter entleerten 33 ccm alkalisch reagirenden eiweissfreien Harnes reduciren die Mannitkupferlösung deutlich. Titrirung ergiebt einen Zuckergehalt von 0,5 Proc.

Versuch XVI. 11. Juni. Schwarz-weisser Hund, seit 13 Tagen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 10. Juni Abends 8 h. Vor der Vergiftung werden 13 ccm sauer reagirenden, zucker- und eiweissfreien Harnes durch Catheter entnommen.

11 h. 20 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Harn- und Kothentleerung.
11 h. 32 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 40 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung. Künstliche Athmung.
11 h. 55 m. 4. Vergiftung.
12 h. 10 m. 5. Vergiftung. Künstliche Athmung.

Harnuntersuchung: Die um $1^1/_4$ h. durch Catheter entleerten 40 ccm Harn zeigen deutliche Zuckerreaction. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 0,5 Proc. Die nächste spontan gelassene Portion Harn ist zuckerfrei.

Versuch XVII. 23. Juni. Schwarz-weisser Hund, seit 25 Tagen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 22. Juni Abends 8 h. Der kurz vor der Vergiftung spontan gelassene, alkalisch reagirende Harn ist zucker- und eiweissfrei.

11 h. 18 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 24 m. 2. Vergiftung.
11 h. 36 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
11 h. 52 m. 4. Vergiftung.
12 h. 3 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um $12^1/_2$ h. durch Catheter entnommenen 10 ccm alkalisch reagirenden Harnes enthalten Spuren von Zucker. Eine quantitative Bestimmung wurde nicht ausgeführt. Die nächste spontan gelassene Portion Harn ist zuckerfrei.

Versuch XVIII. 30. Juni. Schwarz-weisser Hund, seit 32 Tagen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 29. Juni Abends 8 h. Vor der Vergiftung werden 37 ccm sauer reagirenden, eiweiss- und zuckerfreien Harnes durch Catheter entnommen.

4 h. 37 m. 1. Vergiftung.
4 h. 44 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Harn- und Kothentleerung.
4 h. 53 m. 3. Vergiftung.
5 h. 09 m. 4. Vergiftung.
5 h. 19 m. 5. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 6 h. durch Catheter entleerten 13 ccm alkalisch reagirenden Harnes sind eiweissfrei. Der etwa fünffach verdünnte Harn reducirt die Mannitkupferlösung, es tritt ein grünlicher Niederschlag auf. Wenn überhaupt Zucker vorhanden war, so kann es sich nur um Spuren gehandelt haben.

Versuch XIX. 6. Juli. Schwarz-weisser Hund, seit 39 Tagen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 5. Juli Abends 8 h. Vor der Vergiftung werden 30 ccm sauer reagirenden, zucker- und eiweissfreien Harnes durch Catheter entnommen.

3 h. 35 m. 1. Vergiftung.
3 h. 40 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
3 h. 51 m. 3. Vergiftung.
4 h. 04 m. 4. Vergiftung.
4 h. 14 m. 5. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.

Harnuntersuchung: Um $5^1/_4$ h. werden 25 ccm alkalisch reagirenden, eiweissfreien Harnes durch Catheter entleert. Titrirung mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 0,5 Proc.

Versuch XX. 9. Juli. Schwarz-weisser Hund, seit 6 Wochen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 8. Juli Abends 8 h. Der vor der Vergiftung entnommene Harn reagirt sauer und ist zucker- und eiweissfrei.

11 h. 31 m. 1. Vergiftung. Speichelfluss.
11 h. 37 m. 2. Vergiftung.
11 h. 49 m. 3. Vergiftung.
12 h. 08 m. 4. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
12 h. 20 m. 5. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.

Harnuntersuchung: Um 4 h. werden 117 ccm alkalisch reagirenden Harnes durch Catheter entnommen; derselbe ist eiweiss- und zuckerfrei. Eine spontane Harnentleerung hatte bis 4 h. nicht stattgefunden.

Versuch XXI. 10. Juli. Schwarz-weisser Hund, seit 43 Tagen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 9. Juli Abends 6 h. Der Harn erweist sich vor der Vergiftung als zuckerfrei.

3 h. 55 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
4 h. — m. 2. Vergiftung. Erbrechen.
4 h. 11 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
4 h. 35 m. 4. Vergiftung.
4 h. 44 m. 5. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.

Harnuntersuchung: Um $5^1/_2$ h. werden 35 ccm alkalisch reagirenden Harnes durch Catheter entnommen. Derselbe enthält weder Eiweiss noch Zucker.

Dasselbe Resultat wie die beiden letzten Versuche hatte eine am 13. Juli vorgenommene Vergiftung. Es trat also jetzt, nach mehr als sechswöchentlicher Ernährung mit Brot und Milch, keine Glykosurie auf. Vom Beginn der Versuche bis zu diesem Zeitpunkt war der Hund regelmässig mit täglich 200 g Brot und 200 g Milch gefüttert worden und hatte in dieser Zeit im Ganzen nur 50 g von seinem Körpergewicht eingebüsst. Dieser geringe Gewichtsverlust giebt eine Erklärung dafür, dass die Glykosurie erst nach Verlauf mehrerer Wochen zum Schwinden gebracht wurde. Das Thier nutzte die Nahrung völlig aus und hielt sich auf diese Weise annähernd im Stoffwechselgleichgewicht. Zudem war sein Nahrungsbedürfniss nicht gross, denn es machte sich absolut keine Bewegung. Im Gegensatz zu dem anderen sehr lebhaften Versuchsthiere lag dieser Hund, so oft ich ihn beobachtete, ruhig in seinem Käfig.

Merkwürdig bleibt es dabei doch, dass es Straub gelang, bereits nach wenigen Tagen die Glykosurie zum Schwinden zu bringen. Es könnte an die Möglichkeit gedacht werden, dass die Hunde im Winter sich anders verhielten als im Sommer; aber meine Versuche erstrecken sich über ein ganzes Jahr und gaben im November dasselbe Resultat wie im Juni. Auch um eine Rasseneigenthümlichkeit kann es sich nicht handeln, denn ich erhielt bei den Vertretern dreier verschiedener, auch von Straub benutzter Rassen das gleiche Resultat. Immerhin besteht auch in meinen Versuchen Straub's Angabe zu recht, dass das Versuchsthier nur dann Zucker ausscheidet, wenn es Eiweiss zu zersetzen hat.

Im Versuch XIV konnte ein Einfluss der Peptonlösung auf die Zuckerausscheidung nicht festgestellt werden. Ich wiederholte das Experiment an dem Controlhunde, der jetzt bei Brot- und Milchnahrung unter dem Einfluss der Vergiftung keinen Zucker ausschied.

Versuch XXII. 14. Juli. Schwarz-weisser Hund, seit ca. 7 Wochen mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 13. Juli Abends 8 h. Letzte Vergiftung am 13. Juli mit negativem Resultat. Der Hund erhält am 14. Juli 50 g Peptonsyrup, in 280 ccm Wasser gelöst, in 4 Portionen mittelst Schlundsonde injicirt, die 1. Portion um 10 h., die 2. um 11 h., die 3. um 12 h. und die 4. um $1^1/_2$ h. Bis zum Beginn der Vergiftung wird nichts erbrochen.

Um $2^3/_4$ h. werden 150 ccm alkalisch reagirenden, zucker- und eiweissfreien Harnes durch Catheter entnommen.

3 h. 18 m. 1. Vergiftung. Salivation.

3 h. 27 m. 2. Vergiftung. Um 3 h. 30 m. werden 150 ccm Flüssigkeit (Peptonlösung + Magensecret) erbrochen.

3 h. 49 m. 3. Vergiftung.

3 h. 57 m. 4. Vergiftung. Asphyxie. Unwillkürliche Kothentleerung.

4 h. 7 m. 5. Vergiftung. Wässerige Kothentleerung.

Harnuntersuchung: Um 6¼ h. werden 55 ccm schwach sauer reagirenden Harnes durch Catheter entleert. Der Harn erweist sich als völlig zucker- und eiweissfrei. Eine spontane Harnentleerung hatte vor der Catheterisirung nicht stattgefunden.

Dieser Versuch hatte somit dasselbe Ergebniss wie Versuch XIV. Freilich ist er nicht ganz einwandsfrei, da nach der 2. Vergiftung ein Theil der Peptonlösung erbrochen wurde. Immerhin stand mehr als die Hälfte der injicirten Masse in Resorption, und es darf daher mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass der bei der Kohlenoxydvergiftung in vermehrter Menge gebildete Zucker nicht aus den Pankreaspeptonen oder, allgemeiner ausgedrückt, nicht aus den durch Alkohol fällbaren Verdauungsproducten des Eiweisses stammt.

Es mussten daher als Quelle des Zuckers die in Alkohol löslichen Bestandtheile der Mutterlauge angesprochen werden.

Bei der oben beschriebenen Behandlung der Mutterlauge mit Alkohol war der überstehende Alkohol abgegossen worden. In dieser alkoholischen Lösung hatte sich nachträglich ein Niederschlag gebildet. Von diesem wurde der Alkohol wiederum abgegossen und auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterblieb eine braune Masse von gallertartiger Consistenz, deren Einfluss auf die Zuckerausscheidung in den folgenden Versuchen geprüft wurde.

Versuch XXIII. 15. Juli. Schwarz-weisser Hund, mit Brot und Milch gefüttert. Letzte Fütterung am 14. Juli Abends 8 h. Letzte Vergiftung am 14. Juli negativ (nach Fütterung mit Peptonsyrup). Der Hund erhält am 15. Juli 52 g des Alkoholextractes, in 190 ccm Wasser gelöst, in 3 Portionen um 10½ h., 12 h. und 2 h. mittels Schlundsonde injicirt. Von der 1. Portion wird ein grosser Theil zusammen mit noch im Magen befindlichen Brotresten erbrochen; von der 2. Portion geht ebenfalls der grösste Theil durch Erbrechen verloren. Die 3. Portion behält das Thier ganz bei sich.

Vor der Vergiftung werden 20 ccm alkalisch reagirenden, zuckerfreien Harnes durch Catheter entnommen.

3 h. 34 m. 1. Vergiftung. Speichelfluss.
3 h. 38 m. 2. Vergiftung.
3 h. 44 m. 3. Vergiftung.
3 h. 58 m. 4. Vergiftung.
4 h. 11 m. 5. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.

Harnuntersuchung: Um 6½ h. werden durch Catheter 58 ccm stark alkalisch reagirenden, eiweissfreien Harnes entnommen. Titrirung

mit Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 0,75 Proc. Die Gährungsprobe fällt positiv aus.

Der Versuch wird an dem anderen Hunde wiederholt. Dieser hatte vom 7.—10. Juli nur Wasser erhalten; am 10. Juli war er mit Peptonlösung gefüttert und dann vergiftet worden. Er bekam in den folgenden 3 Tagen nur Wasser und am 13. Juli Vormittags 200 g Brot und eine Spur Milch. Als er am Nachmittag desselben Tages vergiftet wurde, enthielt der Harn $1\frac{1}{2}$ Stunden später 1 Proc. Zucker. Darauf wurde er am 14. Juli Nachmittags — in der Zwischenzeit hatte er nur Wasser erhalten — vergiftet. Es trat keine Glykosurie auf. In den nächsten 24 Stunden bekam der Hund nur Wasser zu trinken.

Versuch XXIV. 15. Juli. Brauner Hund, hat seit 48 Stunden nur Wasser erhalten. Letzte Vergiftung am 14. Juli negativ.

Das Thier erhält am 15. Juli 52 g Alkoholextract in 190 ccm Wasser gelöst in 3 Portionen um $10\frac{1}{2}$ h., 12 h. und 2 h. mittelst Schlundsonde injicirt. Nach der 2. und 3. Portion erfolgt starkes Erbrechen. Der Harn ist vor der Vergiftung alkalisch, zucker- und eiweissfrei.

3 h. 32 m. 1. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
3 h. 36 m. 2. Vergiftung.
3 h. 40 m. 3. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
3 h. 50 m. 4. Vergiftung.
4 h. 01 m. 5. Vergiftung.
4 h. 14 m. 6. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Die um 6 h. durch Catheter entnommenen 25 ccm Harn reagiren schwach alkalisch und sind eiweissfrei. Titrirung mit Mannit-Kupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 1 Proc. Die Gährungsprobe fällt positiv aus.

Dasselbe Resultat liefert der folgende an demselben Hunde angestellte Versuch.

Versuch XXV. 16. Juli. Brauner Hund, hat seit 3 Tagen nur Wasser erhalten. Am 16. Juli werden 48 g Alkoholextract in 150 ccm Wasser gelöst, in 3 Portionen um 11 h., $12\frac{3}{4}$ h., 2 h. mittels Schlundsonde gegeben. Die 1. Portion wird fast ganz ausgebrochen.

Der vor der Vergiftung entnommene Harn ist schwach sauer, eiweiss- und zuckerfrei.

4 h. — m. 1. Vergiftung. Salivation.
4 h. 5 m. 2. Vergiftung.
4 h. 11 m. 3. Vergiftung.
4 h. 18 m. 4. Vergiftung.
4 h. 28 m. 5. Vergiftung.
4 h. 44 m. 6. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.

Harnuntersuchung: Um $5\frac{3}{4}$ h. werden durch Catheter 34 ccm schwach sauer reagirenden, eiweissfreien Harnes entleert. Titrirung mit

Mannitkupferlösung ergiebt einen Zuckergehalt von 1 Proc. Die Gährungsprobe fällt positiv aus. Die nächste spontan gelassene Portion Harn ist zuckerfrei.

Ein 4. Versuch mit dem Alkoholextract musste abgebrochen werden, weil der Hund sämmtliche injicirte Flüssigkeit vor der Vergiftung ausgebrochen hatte.

Die Mutterlauge war durch diese Versuche aufgebraucht worden, und da zur erneuten Darstellung die Zeit fehlte, so wurden die Untersuchungen hiermit abgeschlossen.

Beide Versuchsthiere haben sich in den mit der Peptonlösung und dem Alkoholextract vorgenommenen Fütterungsversuchen völlig gleich verhalten. Die Fütterung mit Peptonlösung vermochte weder bei dem im Hungerzustande befindlichen, noch bei dem auf Brot- und Milchnahrung stehenden Hunde eine Glykosurie auszulösen. Dagegen trat bei beiden Hunden nach der Vergiftung prompt ein Diabetes auf, wenn sie einige Stunden vorher mit den in Alkohol löslichen Verdauungsproducten gefüttert worden waren. Ich verfüge in diesem Punkte über 3 Versuche: in dem 1. handelte es sich um einen Hund, der mit Brot und Milch gefüttert worden war und bei dieser Diät unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung keinen Zucker ausschied. Der 2. und 3. Versuch wurde an einem anderen im Hungerzustande befindlichen Thier angestellt. Die beiden letzten Experimente scheinen mir werthvoller zu sein, denn aus ihnen geht noch evidenter als aus dem 1. Versuch hervor, dass sich der ausgeschiedene Zucker aus den zugeführten Verdauungsproducten gebildet haben muss.

Einem Einwande möchte ich hier noch begegnen. Es wäre denkbar, dass die Mutterlauge Zucker enthalten hat, und dass dieser — entgegen der von Straub aufgestellten Behauptung — in den Harn übergegangen ist. Dem gegenüber betone ich, dass ich mit dem alkoholischen Extract keinerlei Reduction erzielen konnte. Um aber jeden Zweifel zu heben, stellte ich noch folgenden, letzten Versuch an: Der zu den beiden letzten Versuchen benutzte Hund wird am 16. Juli Abends mit 200 g Brot und Wasser gefüttert. Am 17. Juli erhält er 10 g Traubenzucker in 100 ccm Wasser gelöst mittels Schlundsonde injicirt, einige Minuten darauf bekommt er 15 g Rohrzucker in Substanz zu fressen. 1½ Stunden später wird er vergiftet.

Versuch XXVI. 17. Juli. Brauner Hund, nach Zuckerfütterung.
4 h. 30 m. 1. Vergiftung.
4 h. 35 m. 2. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.



4 h. 43 m. 3. Vergiftung. Salivation.
4 h. 49 m. 4. Vergiftung. Unwillkürliche Kothentleerung.
4 h. 59 m. 5. Vergiftung.
5 h. 7 m. 6. Vergiftung.

Harnuntersuchung: Um $6^{1}/_{2}$ h. werden 63 ccm alkalischen, eiweissfreien Harnes durch Catheter entnommen. Der Harn zeigt keine Spur einer Reduction. Spontane Harnentleerung hatte nicht stattgefunden. Die nächsten beiden um 8 und um 9 h. Abends entnommenen Proben Harn sind ebenfalls völlig zuckerfrei.

Ich hatte in diesem Versuche absichtlich nur eine geringe Menge Zucker zugeführt, um ein eindeutiges Resultat zu erzielen. Nach den Untersuchungen von Hofmeister[1]) ist im Hungerzustand die Assimilationsgrenze für Zucker herabgesetzt. Hätte ich eine grosse Menge Zucker verabreicht, so wäre möglicherweise eine von der Kohlenoxydvergiftung unabhängige, auf Verminderung der Oxydationsvorgänge beruhende Glykosurie aufgetreten und hätte die Beurtheilung der Verhältnisse sehr erschwert.

Wenn ich auf Grund der angeführten Untersuchungen behaupte, dass sich in meinen Versuchen der von den Hunden ausgeschiedene Zucker aus dem eingeführten alkoholischen Extract gebildet hat, so ist damit noch immer nicht entschieden, welches der in Alkohol löslichen Verdauungsproducte für die Zuckerbildung verantwortlich gemacht werden muss. Auf diese Frage einzugehen, ist mir nicht möglich, da ich eine Analyse der alkoholischen Lösung nicht vorgenommen habe. Ich weise nur zum Schluss noch einmal darauf hin, dass die Bildung von Zucker aus Leucin trotz des negativen Resultates jenes einen Versuches nicht ausgeschlossen ist.

Dass die Fütterung mit Peptonlösung keine Glykosurie zur Folge hatte, ist im Hinblick auf die bekannten Seegen'schen[2]) Versuche von Interesse; allerdings handelt es sich in meinen Versuchen um Pankreaspeptone. Eine directe Bildung von Zucker aus Pepton ist schon an und für sich unwahrscheinlich, da nach Hofmeister's[3]) und Salvioli's[4]) Untersuchungen das Pepton bereits in der Magen-, bez. Darmschleimhaut eine Umwandlung erfährt, mithin gar nicht

1) Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Ueber den Hungerdiabetes. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. 1890.

2) Die Zuckerbildung im Thierkörper, ihr Umfang und ihre Bedeutung. Berlin 1890.

3) Das Verhalten des Peptons in der Magenschleimhaut. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. 1882.

4) Eine neue Methode für die Untersuchung der Functionen des Dünndarmes. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1880. Suppl.-Bd.

als Pepton in die Leber gelangt. Nach der Ansicht von Neumeister[1]), der die Seegen'schen Versuche nicht bestätigen konnte, geschieht die Bildung von Zucker im Organismus nicht direct aus Pepton, sondern aus Substanzen, in welche das Pepton vor seinem Uebergang in die Säftemasse sich umsetzt.

Abgesehen von einigen kleinen Differenzen, auf die ich bereits wiederholt hingewiesen habe, haben meine Untersuchungen die Versuche von Straub bestätigt und ergänzt.

Ich fasse zum Schluss die Resultate meiner Versuche kurz zusammen und stelle ihnen der Uebersicht wegen einige der bereits von Straub formulirten Sätze voran:

1. *Der nach Kohlenoxydvergiftung im Harn auftretende Zucker entsteht aus Eiweiss* (Straub).

2. *Der Zucker kann sowohl aus verfüttertem, als auch aus dem vom Körper abgegebenen Eiweiss hervorgehen* (Straub).

3. *Hochgradige Eiweissverarmung des Organismus verhindert das Auftreten der Glykosurie.*

4. *Eine derartige Eiweissverarmung tritt bereits nach 3 Tagen auf, wenn das Versuchsthier gar keine Nahrung erhält.*

5. *Bei Zufuhr eiweissarmer, kohlehydratreicher Nahrung können mehrere Wochen vergehen, bis die Glykosurie verschwindet.*

6. *Den durch Pankreasverdauung des Fibrins gewonnenen, durch Alkohol fällbaren Producten (Peptonen) kann ein Einfluss auf die Zuckerbildung nicht zuerkannt werden.*

7. *Dagegen tritt nach Zufuhr der in Alkohol löslichen Verdauungsproducte unter dem Einfluss der Kohlenoxydvergiftung eine Glykosurie auf.*

8. *Diese Wirkung tritt auch dann ein, wenn das Thier mehrere Tage vor dem Versuch gehungert hat.*

---

1) Zur Physiologie der Eiweissresorption und zur Lehre von den Peptonen. Zeitschr. f. Biologie. N. F. Bd. IX. 1890.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber Pellote.

Beiträge zur chemischen und pharmakologischen Kenntniss der Cacteen.

Zweite Mittheilung.

Von

Professor Dr. **A. Heffter**,
I. Assistenten des Institutes.

Einleitung.

Seit meiner ersten Mittheilung über den Pellote [1]), in der nur in Umrissen die Anwendung dieses interessanten Berauschungsmittels aus der Cacteenfamilie skizzirt werden konnte, sind unsere Kenntnisse über die Art und Ausdehnung des Gebrauches wesentlich erweitert und vervollständigt worden.

Dass die Benutzung des Pellote oder Peyotl über mehrere Jahrhunderte zurückreicht, geht aus den interessanten Ausführungen aus Sahagun, Hernandez u. A. hervor, die wir Lewin [2]) verdanken.

Peyotl ist ein altes aztekisches Wort. Es dürfte aber nicht ganz zutreffend sein, wenn Lewin behauptet, dass Pellote oder Peyotl ein Wort des niederen Volksjargons ist. Vielmehr gehört es der Tarahumarisprache an, wie aus einer Stelle bei Buschmann [3]) hervorgeht, die interessant genug ist, um sie unverkürzt hier anzuführen. Nach der Aufzählung der aztekischen Wörter in den mexikanischen Nordwestsprachen fährt Buschmann fort:

---

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIV, 1894, S. 65.

2) Ebenda Bd. XXXIV, 1894, S. 374 und Ber. der deutschen botanischen Gesellschaft Bd. XII, S. 283.

3) Die Spuren der aztekischen Sprache im nördlichen Mexiko und höheren amerikanischen Norden etc. Abhandlung d. Königl. Akademie der Wissenschaften zu Berlin 1854. S. 106.



„**Peyotl** = peyote (Tarahumari). Ich schalte hier ein in der obigen Aufzählung fehlendes echtes aztekisches Wort ein. Das tarahumar. Wort peyóte bezeichnet nach Steffel (Tarahumar. Wörterbuch etc., 1791, Artikel ‚Kraut') ein Kraut und Wurzel, womit die Tarahumaren viel Aberglauben treiben; es wird von ihnen auch Hicoli genannt. Molina (Vocabul. en lengua castellana y mexicana 1571) führt peyotl oder peyutl zwar nur mit der Bedeutung des Seidencocons und des Gespinntes der Würmer an (capullo de seda ò de gusano); aber Sahagun liefert uns das Wort als Kraut und Wurzel. [1])

Als einen Gegenstand des Aberglaubens, ja als eine Gottheit nennt Tellechea (Vorsteher der Missionen in der Tarahumara, schrieb ‚Compendio grammatical para la inteligencia del idioma Tarahumar 1826') in seinen tarahumar. Texten den peyote; aber nur in der spanischen Uebersetzung, denn im Tarahumar. hat er den obigen zweiten Ausdruck für das Kraut: jicuri. Die Hauptstelle ist S. 67: Ihr müsst es nicht machen wie die Heiden und schlechten Christen, deren einige sagen, die Sonne sei Gott, andere der Mond, andere der Hirsch, andere der tecolotl [2]), andere der peyotl, das ist nicht gut etc. An einer zweiten Stelle steht im Tarahumar. wieder gicuri: Hier auf Erden ist nichts werthvoll; Gold, Silber, Geld, alles ist nicht werthvoll; der Hirsch, tecolotl und peyotl, alle Götter der Heiden sind nicht gut."

Was diese älteren Berichte von dem Gebrauch des Pellote und der göttlichen Verehrung, die diese Pflanze bei den Tarahumaren geniesst, erzählen, wird durch Nachrichten aus der neuesten Zeit bestätigt. Der Forschungsreisende Carl Lumholtz hat zwischen 1890—97 drei Reisen in Mexiko gemacht und dabei auch den interessanten Stamm der höhlenbewohnenden Tarahumari-Indianer im Staate Chihuahua längere Zeit besucht. Herr Lumholtz hatte die grosse Liebenswürdigkeit, mir brieflich Einiges über den Gebrauch des Pellote bei diesem und einigen weiter südlich wohnenden Stämmen mitzutheilen. Seinen Briefen entnehme ich folgende Angaben: Die Tarahumaren nennen den Pellote ebenso wie die im Staate Jalisco wohnenden Huicholen Hik-o-li [3]), obwohl sie weit getrennt sind durch die dazwischen wohnenden Tepehuanen, und obwohl sie ganz ver-

1) Hier folgen die von Lewin mitgetheilten Stellen.

2) Nachteule.

3) Möglicherweise ist auch dieses Wort aztekischen Ursprunges. In Siméon's Dictionnaire de la langue Nahuatl, Paris 1885, findet sich: icolli = désirable, digne d'envie.

schiedene Sprachen sprechen. Bei beiden Stämmen ist der Gebrauch eng verknüpft mit ihren religiösen Ceremonien; bei den Huicholen bildet er einen besonderen Theil der Verehrung der Hauptgottheit Ta te-coa-li, des Gottes des Feuers, an der Männer und Frauen gleichmässig theilnehmen. Pellote wird entweder frisch verzehrt oder, was die Regel ist, zermahlen und mit Wasser gemischt. Sie gebrauchen die ganze Pflanze, und 2—3 Stück genügen, um eine deutliche Wirkung hervorzubringen. Auch die den Huicholen benachbarten Cora geniessen Pellote. Diese beiden Völker ziehen die Pflanzen in besonderen kleinen Gärten, sie werden aber nur zu einer bestimmten Jahreszeit gesammelt. Die Huicholen treiben mit dem getrockneten Pellote Handel. Von einer besonderen Verwendung als Heilmittel weiss Herr Lumholtz nichts zu berichten.

Ueber den Genuss des Pellote bei nördlicher wohnenden Stämmen, den Indianern von Texas und des Indianerterritoriums hat Mooney[1]) ausführliche Mittheilungen gegeben. Seine Forschungen betreffen besonders die Kiowa-Indianer, die die Pflanze als „señi" bezeichnen. Unter den Comanches heisst sie „wokowi" und unter den Mescaleros „ho". Die Händler des Indianerterritoriums, die sie den Consumenten aus dem Thal des Rio grande verschaffen, nennen sie gewöhnlich Mescal. Mooney schildert die mit dem Genuss des Pellote verknüpfte Ceremonie, die in der Regel in der Sonnabend-Nacht stattfindet und um 9 oder 10 Uhr beginnt, folgendermaassen: Die Theilnehmer sitzen im Kreise längs der Innenseite des heiligen „Tipi", in dessen Mitte ein helles Feuer brennt. Nach einem Gebet erhält jeder Mann — Frauen nehmen nicht daran Theil — vier Mescals, die er rasch hinter einander verzehrt. Die trockene Scheibe wird nach Entfernung des Haarschopfes zuerst im Munde erweicht, dann mit den Händen zu einer Kugel gerollt und ganz verschluckt. Während abwechselnd zwei der Theilnehmer, von Klapper und Trommel begleitet, bestimmte Gesänge anstimmen, sitzen die übrigen mit gekreuzten Schenkeln in ihre Decke gehüllt ruhig da, die Augen geschlossen oder auf das Feuer geheftet, bis die Reihe des Musicirens an sie kommt. Um Mitternacht werden von Neuem Mescals vertheilt, und zwar erhält jeder nun, so viel er mag. Die übliche Anzahl, die ein Mann verzehrt, beträgt für die ganze Nacht 12—20 Stück, doch essen manche auch 30 und mehr. Am folgenden Morgen ist das Befinden und Verhalten der Theilnehmer durchaus normal. Auch

---

1) The Mescal plant and ceremony. Therap. Gaz. 1896, S. 7. Vgl. auch Prometheus Bd. VIII. Nr. 4. 1896.



diese Stämme sehen in dem Pellote wegen seines erregenden und wunderbaren Wirkung eine Art Gottheit. Sie schätzen sie aber auch nach Mooney's Bericht als ein werthvolles Heilmittel bei Schwindsucht und Hämoptoë.

Mooney beabsichtigt, die genaue Beschreibung des Ritus und die beim Mescalgenuss gebräuchlichen Gesänge zu sammeln und herauszugeben.

Aus diesen und den früher von Lewin und mir beigebrachten Nachrichten geht hervor, dass der habituelle Genuss der Cacteen in viel ausgedehnterem Maasse verbreitet ist, als man früher nach dem gänzlichen Fehlen von Mittheilungen in einschlägigen Reiseberichten annehmen konnte. Wir finden den Peyotl und seine zauberhafte Wirkung bekannt vom 20. bis zum 36. Breitengrade, von der pacifischen Küste des mittleren Mexiko bis zu den Prairien von Texas und des Indianerterritoriums. Es ist mit Gewissheit anzunehmen, dass die so weit von einander wohnenden, derselben Gewohnheit ergebenen Indianerstämme unter einander verwandt sind, und es ist sicher kein Zufall, dass die Cora und Tarahumari, die Kiowa und Comanchen in linguistischer Beziehung zu den Stämmen der Sonorasprachen gerechnet werden. Man darf wohl auch die Vermuthung hegen, dass die in sprachlicher Beziehung ebenfalls hierher gehörigen, am Colorado wohnenden Payuta-Indianer ihren Namen von peyotl ableiten, wie die Mescalero von mescal. Die Sprachen dieser Stämme sind nach Buschmann's Untersuchungen mit dem Mexikanischen verwandt.

In meiner früheren Mittheilung hatte ich, gestützt auf das Urtheil des Herrn Matthson, mich dahin geäussert, dass als Stammpflanzen des Pellote sowohl Anhalonium Williamsi wie auch Lewinii anzusehen seien, da letztere nur eine Varietät der ersteren Pflanze sei. Ueber den letzten Punkt, ob die genannten beiden Anhalonien nur als Varietäten oder als eigene Species anzusehen seien, hat sich eine Discussion entsponnen[1]). Während auf der einen Seite behauptet wird, dass die morphologischen Differenzen nicht genügen, um zwei gesonderte, gut umschriebene Arten festzustellen, wird auf der anderen Seite betont, dass für die Trennung in zwei Arten neben äusseren Besonderheiten (Anzahl der Rippen, schwächere oder stärkere Behaarung) besonders die chemischen Verschiedenheiten in Betracht kommen. In einer aus dem botanischen Institut

1) Lewin (Ber. d. Dtsch. botan. Gesellsch. 1894) und Schumann (Ber. d. Dtsch. pharm. Gesellsch. Bd. V, 1895).



zu Erlangen stammenden Dissertation[1]) wird auf Grund anatomischer Differenzen (Anzahl der Nebenzellen, Auftreten von krystallführenden Hypodermzellen) der selbständige Artcharakter von Neuem behauptet.

Dass man auch in Amerika selbst sich über die botanische Stellung der Mescalpflanze nicht ganz klar ist, geht aus der Abhandlung von Mooney (a. a. O.) hervor, wonach angeblich bei verschiedenen Stämmen verschiedene Arten als Pellote gebraucht werden, und der amerikanische Botaniker Coulter hat sogar für die Mescalpflanze neuerdings noch eine besondere Species, Lophophora Williamsi Lewinii, aufgestellt.

Nach meinen jetzt nahezu abgeschlossenen Untersuchungen der beiden Anhalonien möchte ich mich entschieden für die Arttrennung aussprechen, denn die chemischen Verschiedenheiten sind so ausserordentlich gross, dass die als Analogon angezogene Differenz der süssen und bitteren Mandel, wo es sich nur um das Vorhandensein oder Fehlen eines Stoffes, des Amygdalins handelt, sehr dagegen zurücksteht. Während auf der einen Seite Anhalonium Williamsi ein Alkaloid, das Pellotin, enthält, findet man in Anhalonium Lewinii vier Pflanzenbasen, von denen keine in leicht ersichtlicher Verwandtschaft zu jenem steht. Niemals konnte in Anhalonium Williamsi eines der Lewinii-Alkaloide aufgefunden werden, und ebensowenig habe ich bisher bei der Untersuchung von Anhalonium Lewinii Pellotin nachweisen können.

So leicht es nun auch ist, durch die chemische Untersuchung in kurzer Zeit festzustellen, welcher der beiden Arten ein Exemplar angehört, so schwierig, ja unmöglich erscheint es, sie nach ihrer äusseren Beschaffenheit zu unterscheiden. Obwohl ich im Ganzen über 1600 frische Exemplare beider Arten unter den Händen gehabt habe, die zum Theil direct aus Mexiko bezogen waren, so fühle ich mich doch völlig ausser Stande, nach der Anzahl der Rippen und dem äusseren Habitus eine Unterscheidung zu treffen. Als einer meiner Cacteenlieferanten aus einer Anzahl von ungefähr 150 Stück 60 Anhalonium Lewinii herausgesucht hatte und den Rest als Anhalonium Williamsi bezeichnete, hatte er sich sehr geirrt, denn die ganze Menge bestand ausschliesslich aus Anhalonium Williamsi. Es ist also auch sehr erfahrenen Cacteenkennern nicht möglich, nach dem Augenschein beide Arten zu trennen.

Es bleibt jetzt die Frage zu entscheiden, für welche der beiden

1) Michaelis, Beiträge zur vergleichenden Anatomie der Gattungen Echinocactus, Mamillaria und Anhalonium etc. 1896.

Arten die Bezeichnungen Pellote und Mescal Buttons gelten, oder ob sie auf beide gleichmässig angewendet werden. Die durch den Handel bezogenen Mescal Buttons bestehen immer aus getrockneten A. Lewinii. Auch der Pellote der Huicholen, den ich der Güte des Herrn Lumholtz verdanke, bestand aus Exemplaren derselben Art, wie auch Herr Hennings in Berlin, dem ich ein Exemplar zusandte, mir freundlichst bestätigte. Wenn diese beiden Thatsachen, die dafür sprechen, dass nur A. Lewinii den echten Pellote darstellt, auch nur ein kleines Beweismaterial ausmachen, so glaube ich auf andere Weise diese Behauptung sicher stützen zu können. Wie aus den unten anzuführenden Versuchen hervorgeht, bringt Pellotin keine Visionen, keinen Rauschzustand hervor, während dies übereinstimmend von dem Pellote berichtet wird. Da sich nun, wie ebenfalls später gezeigt werden wird, unter den Bestandtheilen von A. Lewinii einer findet, der solche Visionen in ausgezeichneter Weise zu erzeugen vermag, so darf wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass nur diese Cactee als Peyotl anzusehen ist.

Das mir zur Verfügung stehende Pflanzenmaterial stammt, was A. Williamsi anlangt, ausschliesslich von deutschen Cacteenhändlern. Von A. Lewinii erhielt ich einen kleinen Theil der frischen Exemplare aus derselben Quelle, die Hauptmenge, 1000 Stück, ist direct aus Mexiko (Saltillo im Staate Cohahuila) bezogen. Die Mescal Buttons sind mir zum Theil von der Firma Parke, Davis & Co. zur Verfügung gestellt worden, wofür ich derselben zu Dank verpflichtet bin, theils habe ich sie von E. Merck bezogen. Eine kleine Menge Pellote hat mir, wie schon erwähnt, Herr Lumholtz zur Untersuchung überlassen.

Die Geldmittel für diese kostspieligen Untersuchungen wurden mir von der Universität Leipzig aus der Albrecht-Stiftung zur Verfügung gestellt.

Chemischer Theil.

Die bisher gewonnenen Ergebnisse, die zum Theil bereits anderwärts[1]) veröffentlicht worden sind, mögen hier kurz zusammengestellt werden. In Bezug auf die analytischen Belege sei auf diese Mittheilungen verwiesen. Für die erst kürzlich ermittelten Thatsachen werden sie in Bälde an jenem Orte niedergelegt werden.

I. Aus Anhalonium Williamsi lassen sich auf die schon beschriebene Art bedeutende Mengen Pellotin isoliren. Da die freie

1) Ber. d. Dtsch. chem. Gesellsch. Bd. XXVII, S. 2975 und Bd. XXIX, S. 216.

Base aus der Ausschüttelungsflüssigkeit in ziemlich reiner krystallinischer Beschaffenheit zum grossen Theil zu gewinnen ist, und der Rest durch ein später zu beschreibendes Verfahren fast ohne Verlust isolirt werden kann, so kann man die Ausbeute direct durch Wägung bestimmen. Sie schwankt zwischen 0,75 — 0,90 Proc. der frischen Pflanze. Aus getrockneten Scheiben wurden in einem Versuch 3,5 Proc. Pellotin isolirt.

Ausser dem genannten Alkaloid findet sich in Spuren noch ein flüchtiges Alkaloid, das aus den gesammelten Mutterlaugen mit Wasserdämpfen abgetrieben werden konnte. Es wurde ein Destillat von alkalischer Reaction und eigenthümlich narkotischem Geruch erhalten, aus dem eine sehr kleine Menge eines krystallinischen Chlorhydrats dargestellt werden konnte. Bei Zusatz von Platinchlorid zur wässerigen Lösung schieden sich Prismen eines Chloroplatinats ab.

Ueber die Eigenschaften des Pellotins und seine Reactionen habe ich schon früher berichtet. Hier ist zunächst nachzutragen, dass die Formel nicht $C_{13}H_{21}NO_3$, sondern, wie aus den Analysen des Chlorhydrats hervorgeht, $C_{13}H_{19}NO_3$ ist. Ausser dem genannten Salz ist ferner das Pellotinjodhydrat, $C_{13}H_{19}NO_3HJ$, durch Einleiten von Jodwasserstoff in eine ätherische Pellotinlösung dargestellt worden. Es krystallisirt in kleinen, schwach gelblich gefärbten Prismen, die in Wasser leicht, schwerer in Alkohol löslich sind.

Pellotinquecksilberchlorid, $C_{13}H_{19}NO_3 . HCl\,HgCl_2$, erhält man durch Hinzufügen von wässeriger Sublimatlösung zu einer mässig verdünnten Lösung von Pellotinchlorhydrat in schneeweissen, schmalen Tafeln, die in kaltem Wasser und Alkohol wenig löslich sind. Aus siedendem Wasser lässt sich die Verbindung gut umkrystallisiren. Durch ihre geringe Löslichkeit ist sie ein geeignetes Mittel, um aus den von der Pellotindarstellung herrührenden Mutterlaugen die letzten Reste Alkaloid zu gewinnen. Werden derartige mit Salzsäure angesäuerte Mutterlaugen mit überschüssiger Quecksilberchloridlösung versetzt, so entsteht zunächst eine braunschwarze, schmierige Abscheidung. Innerhalb von 1 bis 2 Tagen scheiden sich aus der überstehenden Lösung, die sich klar abgiessen lässt, weisse oder gelbgefärbte Warzen des Quecksilberdoppelsalzes ab, aus dem sich weiterhin durch Zersetzen mit Schwefelwasserstoff und Ausschütteln des alkalisch gemachten Filtrates vom Quecksilbersulfid mit Aether reines Pellotin gewinnen lässt.

Hinsichtlich der Constitution des Pellotins ist bisher Folgendes ermittelt worden. Das Alkaloid ist eine tertiäre Base. Mit Jodmethyl verbindet es sich zu dem gut krystallisirenden Pellotin-

jodmethylat, $C_{13}H_{19}NO_3 . CH_3J$, grosse, schneeweisse Prismen, die aus Methylalkohol mit einem aus Wasser mit 2 Molecülen Krystallwasser krystallisiren. In wasserfreiem Zustande schmelzen sie bei 198°. In kaltem Wasser ist die Verbindung ziemlich schwer, leicht in heissem und in Alkohol löslich.

Das Pellotinchlormethylat, $C_{13}H_{19}NO_3 . CH_3Cl$, bildet feine, schneeweisse Nädelchen, die wesentlich leichter löslich, als das Jodid sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 226°. Krystallwasser ist nicht vorhanden.

3 mg des Chlormethylats bewirkten bei einem Frosch in kurzer Zeit die für die quaternären Basen charakteristische Lähmung der motorischen Nervenendigungen.

Die freie Ammoniumbase lässt sich aus dem Jodmethylat mit überschüssigem frisch gefällten Silberoxyd gewinnen. Sie krystallisirt in dicken, harten Prismen, die sich in Wasser sehr leicht lösen. In Aether sind sie unlöslich. Die wässerige Lösung färbt sich rasch dunkelbraun.

Von den 3 Sauerstoffatomen des Pellotins sind zwei in Form von Methoxylgruppen vorhanden. Durch mehrstündige Einwirkung von Salzsäure bei 120° im geschlossenen Rohr gelingt es, das Pellotin zu verseifen. Dabei färbt sich der Röhreninhalt dunkelbraunroth, auf seiner Oberfläche schwimmt eine leicht bewegliche Schicht von Methylchlorid. Die Verbindung $C_{11}H_{15}NO_3$, dessen Dimethyläther das Pellotin ist, konnte aber ihrer äusserst leichten Zersetzlichkeit wegen nicht isolirt werden. Wie Pyrogallol färbt sie sich in alkalischer Lösung sofort tiefschwarz und reducirt alkalische Kupfer- und Silberlösungen mit derselben Schnelligkeit, wie Dextrose. Eisenchlorid bewirkt tiefschwarze Färbung.

In einem Versuche konnte eine Zwischenstufe der Verseifungsprocesse, der Monomethyläther dieses leicht zersetzlichen Körpers isolirt werden, und zwar in Form des pikrinsauren Salzes, das in gelben, zu Rosetten vereinigten Nädelchen krystallisirt. Es besitzt die Zusammensetzung $C_{12}H_{17}NO_3 . C_6H_3N_3O_7$.

Das 3. Sauerstoffatom des Pellotinmolecüls schien nach der leichten Löslichkeit des Alkaloids in Kali- und Natronlauge in einem Hydroxyl gebunden zu sein. Es gelang in der That, diese Annahme durch die Einführung der Benzoyl- und der Methylgruppe in das Hydroxyl zu beweisen.

Das Benzoylpellotin, $C_{13}H_{18}NO_3 . C_7H_5O$, durch Schütteln des in Natronlauge gelösten Pellotins mit Benzoylchlorid enthalten, bildet ein dickes, nicht krystallinisches Oel von schwach alkalischer Re-

action. Das Chloroplatinat krystallisirt in citronengelben Täfelchen, die sich aus heissem Wasser umkrystallisiren lassen, das Chloroaurat in feinen Nädelchen.

Ebenso leicht wie durch Benzoyl lässt sich der Hydroxylwasserstoff durch Methyl ersetzen. Dabei findet gleichzeitig eine Anlagerung von Methyl an den Stickstoff und Bildung der Ammoniumbase statt.

Methylpellotinjodmethylat, $C_{14}H_{21}NO_3 . CH_3J$, wird durch Einwirkung von Jodmethyl auf Pellotin in methylalkoholischer Kalilauge neben Pellotinjodmethylat erhalten. Durch Umkrystallisiren aus Wasser, in dem die erstere Verbindung viel schwerer löslich ist, trennt man sie ab und erhält sie in farblosen derben, bei 225° schmelzenden, derben Prismen. Diese Verbindung erhält nun 3 Methoxylgruppen.

Das Methylpellotinchlormethylat, $C_{14}H_{21}NO_3 . CH_3Cl$, krystallisirt in Nadeln, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Mit Platinchlorid verbindet es sich zu einem in hellgelben Prismen krystallisirenden Platindoppelsalz.

Behandelt man das Methyljodmethylat mit frisch gefälltem Silberoxyd, so erhält man eine stark alkalisch reagirende, farblose Lösung, aus der sich die freie Ammoniumbase im Vacuum in kleinen, zu Drusen gruppirten Täfelchen ausscheidet. Diese äusserst hygroskopischen Krystalle schmelzen bei 185° und sind in Wasser und Alkohol sehr löslich, unlöslich in Aether.

Bei der Destillation des Pellotins mit Zinkstaub oder Natronkalk konnte aus dem in verdünnter Salzsäure aufgefangenen Destillat Trimethylamin als Chloroplatinat oder Chloroaurat isolirt werden. Diese Beobachtungen machten es wahrscheinlich, dass an den Stickstoff des Pellotins eine Methylgruppe gebunden sei. Letztere Annahme konnte mittelst der von Herzig und Meyer[1]) angegebenen schönen Methode der Bestimmung des Alkyls am Stickstoff bestätigt werden, die das Vorhandensein einer Methylimidgruppe ergab.

Oxydationsversuche mit Pellotin durch Kaliumpermanganat oder verdünnter Salpetersäure sind mehrfach angestellt worden. Als einziges fassbares Product konnte nur Oxalsäure in reichlicher Menge isolirt werden.

Werden die durch obige Versuche erlangten Kenntnisse von der Constitution des Pellotins in seiner Formel ausgedrückt, so lautet diese folgendermaassen: $C_{10}H_9(OCH_3)_2OH . NCH_3$.

1) Monatshefte f. Chemie Bd. XV, S. 612 und Bd. XVI, S. 599.

Die Frage, in welcher Form das Pellotin in der Pflanze vorkommt, lässt sich dahin beantworten, dass es wahrscheinlich als äpfelsaures Salz darin abgelagert ist. Aus dem vom Pellotin befreiten Extract konnten durch Bleizuckerfällung und Zerlegung des Bleisalzes mit Schwefelwasserstoff hygroskopische Krystalle einer Säure erhalten werden, die durch die Analyse des Zink- und Silbersalzes als Aepfelsäure erkannt wurde. Es mag hierzu bemerkt werden, dass L. A. Buchner[1]) bereits im Jahre 1836 in einer anderen Cactee, Mammillaria pusilla Aepfelsäure nachgewiesen hat.

Ausser dieser Säure konnte keine andere organische erhalten werden. Dagegen wurde aus dem Filtrat des Bleiniederschlages nach weiterer Fällung mit Bleiessig, Filtriren und Entbleien der Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff eine in schönen monoklinen Prismen krystallisirende Substanz dargestellt, die in Alkohol unlöslich war und süss schmeckte. Kupferoxydhydrat mit Natronlauge wird von ihr in Lösung gehalten, aber beim Kochen erfolgt keine Reduction. Eine Elementaranalyse konnte wegen Materialmangels nicht ausgeführt werden, doch ergab der bei 223° gefundene Schmelzpunkt, dass hier höchst wahrscheinlich Quercit vorlag.

Die Frage nach dem Ort, wo das Alkaloid in Anhalonium Williamsi hauptsächlich deponirt ist, kann nur annähernd dahin beantwortet werden, dass der obere chlorophyllhaltige Theil stark bitter schmeckt, während die Wurzel nur einen sehr geringen oder gar keinen bitteren Geschmack wahrnehmen lässt. Unten wird gezeigt werden, dass in Anhalonium Lewinii der Sitz der Alkaloide hauptsächlich im oberirdischen Theil der Pflanze sich befindet. Man darf mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Verhältnisse bei Anhalonium Williamsi ebenso liegen.

II. Anhalonium Lewinii. In meiner ersten in diesem Archiv gegebenen Mittheilung hatte ich zwei krystallinische Alkaloidsulfate beschrieben, die aus vier frischen Exemplaren isolirt worden waren, und die Anwesenheit eines dritten Alkaloids durch pharmakologische Versuche feststellen können. Später, als grösseres Rohmaterial zur Verfügung stand, wurden daraus 4 Alkaloide isolirt, worüber bereits vorläufig berichtet worden ist.

Die Isolirungsmethode ist meistens die früher beschriebene gewesen, nur in der letzten Zeit ist sie in dem Punkte etwas abgeändert worden, dass der Zusatz von Ammoniak zum Spiritus unterblieb. Es hat sich herausgestellt, dass die Behandlung der zerkleinerten Droge

1) Repert. f. d. Pharmacie Bd. LXVI, S. 145.

mit 96procentigem Weingeist allein völlig genügt, um die Alkaloide zu extrahiren.

Ausser den Alkaloiden enthält der alkoholische Auszug nicht unbedeutende Mengen von Wachs, das sich in heissem Alkohol löst und beim Erkalten undeutlich krystallinisch sich abscheidet. Ferner findet sich darin reichlich ein braunes Harz, das in Wasser unlöslich ist, sich leicht in Alkohol, Chloroform, Aetzalkalien und concentrirten Säuren löst. Es steht offenbar in Beziehung zu den Alkaloiden, denn die Lösung in Salzsäure giebt mit Alkaloidreagentien Niederschläge. Da ihm eine erhebliche physiologische Wirkung nicht zukommt, so ist es nicht weiter berücksichtigt und untersucht worden.

Bevor auf die Isolirung der einzelnen Alkaloide näher eingegangen werden soll, mögen noch einige Beobachtungen über Wassergehalt und Aschenbestandtheile hier Platz finden.

Von den aus Saltillo bezogenen frischen Pflanzen wurden 2 kg in Scheiben geschnitten und sorgfältig getrocknet. Der Verlust betrug 1445 g, entsprechend einem Wassergehalt von 72,25 Proc. und 27,75 Proc. Trockensubstanz.

Da Aschenanalysen von Cacteen bisher nicht vorliegen, so erschien es nicht unwichtig, wenigstens eine qualitative Untersuchung der Mineralbestandtheile vorzunehmen.

50 g getrocknete Cacteen wurden in einer Platinschale verascht und hinterliessen 12,726 g Asche = 25,45 Proc.

Von dieser Asche waren

in Wasser löslich	11,6 Proc.
in Salzsäure = ...	78,5 =
in = unlöslich (Sand, Kohle)	9,9 =
	100,0 Proc.

Die wässerige Lösung reagirte alkalisch und enthielt viel Chloralkalien, besonders Chlorkalium, Spuren von Schwefelsäure und Calcium. Nicht nachgewiesen werden konnten Phosphorsäure und Magnesium.

Beim Uebergiessen der Asche mit Salzsäure fand reichliches Aufbrausen statt. In der Lösung waren kleine Mengen Ferriphosphat und Thonerdephosphat, reichlich Calcium und Magnesium vorhanden. Phosphorsäure war sonst nicht nachweisbar. Auch die Prüfung auf Baryum und Strontium fiel negativ aus.

Zur Ermittelung des Alkaloidgehaltes wurde derart verfahren, dass 50 g Droge im Soxhlet mit 96 proc. Alkohol so lange extrahirt wurden, bis derselbe ungefärbt ablief. Das Extract wurde

vom Alkohol durch Eindampfen befreit und der Rückstand mit Wasser aufgenommen, wobei das oben erwähnte Wachs und Harz ungelöst blieben. Die wässerige Lösung machte ich mit Ammoniak stark alkalisch und schüttelte sie dreimal mit Chloroform aus. Der nach Abdestilliren des Chloroforms verbleibende Rückstand wurde im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Er ist weiter unten als Rohalkaloid berechnet. Da aber erfahrungsgemäss immer kleine Harzmengen in das Chloroform mit übergehen, so wurde, da eine Titration der stark braun gefärbten Lösung unthunlich war, der Rückstand in wenig warmem Wasser gelöst und genau mit Schwefelsäure neutralisirt. Hierbei blieb das Harz ungelöst. Die abfiltrirte Lösung der Alkaloidsulfate wurde eingedampft und im Exsiccator bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Dieses Gemenge der schwefelsauren Salze stellt eine braune, grossentheils krystallinische Masse dar.

Nach der beschriebenen Methode wurden folgende Zahlen ermittelt.

1. Mescal Buttons von E. Merck

Alkoholextract	18,0 Proc.
Rohalkaloid	5,8 =
Alkaloidsulfat	6,0 =

2. „Peyote“ der Huicholes (von Herrn C. Lumholtz erhalten)

Alkoholextract	7,6 Proc.
Rohalkaloid	1,4 =
Alkaloidsulfat	1,5 =

Hierzu ist zu bemerken, dass diese „Peyote“ aus zerschnittenen ganzen Pflanzen bestand, während die „Mescal Buttons“ nur den oberen, chlorophyllhaltigen Theil darstellen.

3. Getrocknete Cacteen, die frisch von Saltillo bezogen worden waren.

a) Oberer, chlorophyllhaltiger Theil:

Alkoholextract	11,9 Proc.
Rohalkaloid	3,07 =
Alkaloidsulfat	3,6 =

b) Wurzelstücke:

Alkoholextract	5,5 =
Rohalkaloid	0,5 =
Alkaloidsulfat	0,5 =

Aus diesen Zahlen ergiebt sich zunächst die bemerkenswerthe Thatsache, dass die Alkaloide vorzugsweise in dem oberirdischen Theil der Pflanze localisirt sind. Denn die höchsten Zahlen von 6,0 und 3,6 Proc. finden sich in diesen Drogen.

Ferner sehen wir, dass die Alkaloidmenge in A. Lewinii nicht so hoch ist wie in A. Williamsi. Dieses enthielt in getrocknetem Zustande 3,5 Proc. freies Alkaloid, während aus jenem nur 1,5 Proc. schwefelsaure Salze isolirt werden konnten.

Bei der Isolirung der Alkaloide verfährt man im Princip genau so, wie es für die quantitative Bestimmung angegeben wurde. Nur ist es zweckmässig, der Chloroformausschüttelung eine fünfmal wiederholte Ausschüttelung mit Aether voraufgehen zu lassen. Man erhält so einen grossen Theil der Alkaloide ziemlich frei von färbenden Beimengungen.

Die Chloroformausschüttelung ist aber nöthig, um die letzten Reste des Mezcalins und Anhalonidins zu gewinnen.

Die Behandlung der Rückstände beider Ausschüttelungen ist die gleiche. Man rührt die von Aether und Chloroform befreiten syrupösen Massen mit etwas heissem Wasser an und neutralisirt sie genau mit Schwefelsäure. Dabei löst sich der grösste Theil auf, die Lösung wird heiss abfiltrirt. Nun scheiden sich entweder sofort beim Abkühlen oder nach dem Einmengen auf dem Wasserbade die schönen charakteristischen Krystalle des Mescalinsulfates ab. Durch weiteres Concentriren und später durch Alkoholzusatz lassen sich weitere Krystallportionen gewinnen, die stärker braun gefärbt sind und Gemenge von Mezcalin- und Anhalonidinsulfat darstellen. Schliesslich trocknet man die Mutterlauge im Vacuum ein und versetzt sie mit absolutem Alkohol. Erfolgen hierbei noch Krystallabscheidungen, so wird das Verfahren so lange wiederholt, bis das nicht mehr der Fall ist. Man kann dann sicher sein, keine nennenswerthen Mengen der genannten zwei Alkaloide in der Mutterlauge mehr zu haben. Auf diese Weise gelingt es, das Chloroformextract bis auf einen harzigen Rückstand völlig aufzuarbeiten, während von dem ätherischen Auszug eine reichliche, meist stark gefärbte Mutterlauge bleibt. Diese wird zuerst auf dem Wasserbade und später im Vacuum völlig vom Alkohol befreit und dann mit viel Wasser aufgenommen, wobei in der Regel färbende Substanzen ungelöst bleiben. Durch vorsichtigen Zusatz von Baryumchloridlösung, solange noch ein Niederschlag entsteht, werden die in der Lösung befindlichen Alkaloidsulfate in Chloride übergeführt. Nach dem Abfiltriren vom Baryumsulfat wird die Lösung concentrirt und im Vacuum stehen gelassen. Dann scheiden sich in kürzerer oder längerer Zeit, bisweilen auch erst nach Alkoholzusatz, die Nädelchen des Anhaloninchlorhydrates aus. Krystallisirt nichts mehr aus, auch nicht nach weiterem Concentriren und Alkoholzusatz, so verdünnt man die Mutterlauge mit Wasser und

fällt mit kalter wässeriger Sublimatlösung. Früher habe ich alkoholische Lösung benutzt, aber gefunden, dass man dabei Verluste erleidet, bisweilen überhaupt keine Abscheidung erhält. Durch den Zusatz von Quecksilberchlorid, den man nicht zu knapp bemessen darf, entsteht sofort ein brauner, schmieriger Niederschlag, der fest an den Wänden des Becherglases haftet. Findet durch weiteren Zusatz keine Trübung mehr statt, so giesst man die überstehende Flüssigkeit in ein anderes Gefäss. Nach längerem Stehen scheiden sich darin gelbe oder weisse Krystallwarzen ab, die auf einem Filter gesammelt werden. Der zuerst erhaltene braune Bodensatz wird für sich mit viel siedendem Wasser behandelt, worin er sich zum grössten Theil löst. Die braune Lösung entfärbt man mit Thierkohle. Aus dem Filtrat scheiden sich beim Abkühlen Tropfen aus, die zu gelblichen Krystallkugeln erstarren. Sie stellen das Quecksilberdoppelsalz des Lophophorins dar. Durch Concentriren der Mutterlaugen dieser Krystalle lassen sich noch weitere Krystallabscheidungen erhalten, die aus Quecksilberverbindungen des Anhalonidins und vielleicht noch einer oder mehrerer anderer Alkaloide bestehen, über die ich bisher noch keine näheren Angaben machen kann, da sie vorläufig nur in sehr kleiner Menge erhalten und nicht getrennt werden konnten. Auch die oben erwähnten, sich erst nach längerem Stehen abscheidenden Krystalle sind solche Quecksilberdoppelsalze.

Ehe ich zur Beschreibung der einzelnen Alkaloide übergehe, muss vorerst der Trennungsmethode des Mezcalins und Anhalonidins mit einigen Worten gedacht werden. Diese Trennung erfordert, will man nicht mit zu grossen Verlusten arbeiten, ziemlich grosse Geduld und Sorgfalt. Die ersten beiden Krystallausscheidungen bestehen in der Regel aus reinem Mescalinsulfat; es kann durch Umkrystallisiren aus Wasser oder besser aus kochendem Methylalkohol sofort in schönster Reinheit erhalten werden.

Behandelt man die späteren Krystallfractionen mit heissem Methylalkohol, so bemerkt man, dass sie sich nur theilweise lösen. Ein weisses, krystallinisches Pulver bleibt ungelöst. Aus der Lösung scheidet sich beim Erkalten zuerst reines Mezcalinsulfat aus, später undeutliche Krystalle eines Gemenges von Sulfaten beider Alkaloide. Diese, sowie der in Methylalkohol unlösliche Rückstand, der ebenfalls noch Mescalin enthält, werden vereinigt in Wasser gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Baryumchlorid in die Chloride übergeführt. Aus dem Filtrat vom Baryumsulfat, das auf dem Wasserbade concentrirt wird, scheiden sich nach mehrtägigem Stehen im Exsiccator die meist etwas rosa gefärbten, klaren Prismen des Anha-

lonidinchlorhydrates ab. Hat man viel Material verarbeitet, so kann man aus der Mutterlauge durch neue Umsetzung mit Silbersulfat wiederum Mescalinsulfat erhalten u. s. w. Es ist unumgänglich nothwendig, die Reinheit der Krystallfractionen, besonders des Anhalonidins, mit dem Mikroskop zu controliren. Besonders leicht kann man sich von der Einheitlichkeit des betreffenden Salzes überzeugen, wenn man zu einigen Tropfen der wässerigen Lösung etwas Platinchlorid bringt: Die dabei entstehenden Krystalle der Chloroplatinate sind so charakteristisch und so wenig löslich, dass auch sehr kleine Mengen von Mescalin oder Anhalonidin mit dem Mikroskop entdeckt werden können.

Mezcalinsulfat, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2H_2SO_4 + 2H_2O$, bildet stark glänzende, flache Prismen, die mehrere Centimeter lang werden können. Es ist in heissem Wasser und heissem Methylalkohol leicht löslich und scheidet sich beim Erkalten aus. Aethylalkohol löst es sehr wenig. Das Krystallwasser wird über Schwefelsäure oder bei 100° vollständig abgegeben.

Mezcalinchlorhydrat, $C_{11}H_{17}NO_3.HCl$, erhält man durch Umsetzen des Sulfates in wässeriger Lösung mit Chlorbaryum. Nach Concentration im Exsiccator und schliesslichem Alkoholzusatz wird das Salz in feinen weissen Nadeln erhalten, die in Wasser äusserst leicht, etwas weniger in Alkohol löslich sind.

Mezcalinjodhydrat, $C_{11}H_{17}NO_3.HJ$, wird in gleicher Weise mit Baryumjodid aus dem Sulfat erhalten und bildet grosse wasserhelle, an einander gelagerte Platten, die in kaltem Wasser schwer, leichter in heissem löslich sind.

Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$. Versetzt man eine heisse concentrirte Lösung des Sulfates mit Natronlauge, so tritt weder sofort, noch beim Erkalten eine Abscheidung ein. Man gewinnt die freie Base durch Ausschütteln mit Chloroform, aus dessen Destillationsrückstand sie durch Aetherzusatz als feines weisses, aus mikroskopischen Nadeln bestehendes Pulver ausgefällt wird. In Wasser löst sie sich leicht mit stark alkalischer Reaction, noch leichter löslich ist sie in Alkohol und Chloroform. Benzol und wasserfreier Aether nehmen sehr wenig auf, Petroläther fast gar nichts.

Das Mezcalin ist eine sehr starke Base. Seine wässerige Lösung fällt aus Kupfersulfat-, Bleiacetat- und Zinkchloridlösungen die entsprechenden Hydroxyde und treibt aus Ammonsalzlösungen beim schwachen Erwärmen Ammoniak aus.

Beim Erhitzen im Röhrchen werden die Krystalle bei 105° weich, schmelzen aber erst unscharf zwischen 150 und 160°.

Mit Platinchlorid, Quecksilberchlorid, Goldchlorid und Kaliumquecksilberjodid geben die Lösungen der Mescalinsalze sehr gut krystallisirende Fällungen. Analysirt wurden die beiden folgenden.

Mezcalinchloroplatinat, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2H_2PtCl_6$, bildet aus hellgelben, sehr feinen Prismen bestehende Rosetten. Die Verbindung lässt sich aus heissem Wasser, in dem sie leicht löslich ist, gut umkrystallisiren.

Mezcalinchloroaurat, $C_{11}H_{17}NO_3.HAuCl_4$, orangefarbige, dünne, bis zu 5 mm lange Prismen, leicht löslich in Alkohol und heissem Wasser.

Das Mezcalin ist eine tertiäre Base und verbindet sich mit Jodmethyl direct zu Mezcalinjodmethylat, $C_{11}H_{17}NO_3.CH_3J$. Farblose Prismen ohne Krystallwasser, die bei 174° schmelzen. Durch Behandlung mit frisch gefälltem Chlorsilber wird daraus das sehr leicht lösliche Chlormethylat gewonnen. Letzteres giebt mit Platinchlorid das Chloroplatinat, $(C_{11}H_{17}NO_3CH_3)_2PtCl_6$, gelbe Nädelchen, schwer löslich in Wasser.

Ueber die sonstige Constitution des Mezcalins ist bisher in Erfahrung gebracht worden, dass die drei Sauerstoffatome in Form von Methoxylgruppen darin enthalten sind, und dass eine Methylgruppe sich am Stickstoff befindet. Die Formel ist daher so zu schreiben: $C_7H_5(OCH_3)_3NCH_3$.

Behandelt man das Mezcalinsulfat in wässeriger Lösung mit Permanganat, so findet in der Kälte nur eine langsame Einwirkung statt, eine schnellere beim Erwärmen. Als Endproduct wurde eine aus Wasser in weissen, langen Nadeln krystallisirende stickstoffhaltige Säure isolirt, die sich in Alkohol und Aether leicht löst. Die Substanz schmilzt bei 169° und sublimirt oberhalb des Schmelzpunktes in schönen Prismen. Dem Licht ausgesetzt, färben sich die Krystalle gelb. Die Säure bildet ein zerfliessliches Kaliumsalz. Seine wässerige Lösung giebt mit Silber- und Kupferlösungen krystallinische Niederschläge. Ueber die Zusammensetzung der Säure können noch keine näheren Angaben gemacht werden.

Anhalonidinchlorhydrat, $C_{12}H_{15}NO_3.HCl$, wird auf die oben beschriebene Art in harten, durchsichtigen Prismen von 2—3 mm Länge erhalten, die sich in Wasser leicht lösen und kein Krystallwasser enthalten.

Anhalonidinsulfat, $(C_{12}H_{15}NO_3)_2H_2SO_4$, wird aus dem Chlorhydrat durch Behandeln mit Silbersulfat gewonnen und krystallisirt ohne Krystallwasser in weissen, nicht glänzenden, zu Kugeln vereinigten Nadeln, die gern an den Wänden der Krystallisationsschalen

hinaufkriechen. Dieses Salz löst sich leicht in Wasser, fast gar nicht in Alkohol.

Anhalonidinjodhydrat, $C_{12}H_{15}NO_3.HJ$, erhält man durch Umsetzen des Sulfates mit Baryumjodid in wässeriger Lösung in langen Nadeln, die sich leicht in Wasser und Alkohol lösen.

Die freie Base, $C_{12}H_{15}NO_3$, ist in Wasser leicht löslich, kann daher weder durch Ammoniak, noch durch fixes Alkali abgeschieden werden. Man gewinnt sie durch Ausschütteln mit Chloroform, von dem das Anhalonidin in reichlicher Menge aufgenommen wird. Nach dem Abdestiliren desselben verbleibt ein krystallinischer Syrup, der mit heissem Benzol behandelt wird, aus dem sich beim Erkalten das Alkaloid in gelblichen, sehr kleinen Oktaëdern abscheidet. Es löst sich gar nicht in Petroläther, wenig in wasserfreiem Aether, leicht in Wasser, Alkohol, Chloroform und heissem Benzol. Die wässerige Lösung reagirt sehr stark alkalisch, fällt Kupfersulfat-, Bleiacetat- und Silbernitratlösungen und treibt aus Ammonsalzen beim Erwärmen Ammoniak aus. Die krystallisirte Base erweicht bei 155° und schmilzt bei 159° unter Braunfärbung.

Die früher von mir gemachte Angabe, dass die Lösungen des Anhalonidins die Polarisationsebene nach links drehten, ist irrthümlich und wohl durch nicht ganz reines Material verursacht worden. Das Alkaloid ist optisch inactiv.

Die Anhalonidinsalze und auch die freie Base haben die Neigung, sich in Lösungen auch bei Abschluss des Lichtes röthlich zu färben.

Die üblichen Alkaloidreagentien bilden mit Anhalonidin meist sehr schön krystallisirende Doppelsalze, von denen hier nur zwei näher beschrieben werden sollen.

Anhalonidinchloroplatinat, $(C_{12}H_{15}NO_3)_2H_2PtCl_6$, scheidet sich bei Zusatz von Platinchlorid zu einer wässerigen Anhalonidinsalzlösung sofort krystallinisch ab und bildet dünne, gelbe Tafeln, die sich gern zu dendritischen und farnwedelartigen Aggregaten vereinigen. Die Verbindung ist in kaltem Wasser sehr wenig löslich, heisses löst mehr davon.

Anhalonidinchloroaurat, $C_{12}H_{15}NO_3.HAuCl_4$, entsteht auf analoge Weise und krystallisirt in flachen, hellgelben, zu Kugeln vereinigten Prismen, die ziemlich zersetzlich sind. Die Lösung färbt sich schnell roth. Die Krystalle schmelzen bei 152° und lösen sich leicht in Alkokol und heissem Wasser.

Das Anhalonidin enthält 2 Methoxylgruppen, aber keine Methylimidgruppe. Es ist eine tertiäre Base. Ueber die Bin-

dung des dritten Sauerstoffatomes konnte bisher aus Mangel an Material nichts ermittelt werden.

Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$. Ueber die Eigenschaften dieses Alkaloides, seines Chlorhydrates und Chloroplatinates hat L. Lewin schon in diesem Archiv (a. a. O.) ausführlich berichtet. Ich habe noch folgende Verbindungen dargestellt:

Anhaloninjodhydrat, $C_{12}H_{15}NO_3.HJ$, bildet sich beim Einleiten von Jodwasserstoff in eine ätherische Anhaloninlösung in schwach gelb gefärbten Nadeln, die sich leicht in Wasser und Alkohol lösen.

Anhaloninchloroaurat, $C_{12}H_{15}NO_3.HAuCl_4$, fällt bei Zusatz von Goldchlorid zu einer Lösung des Chlorhydrates als schweres, hellgelbes Pulver aus, das, unter dem Mikroskop betrachtet, aus flachen, zu Dendriten vereinigten Prismen besteht. Es ist schwer löslich in Alkohol und kaltem Wasser, leichter in heissem. Infolge seiner Zersetzlichkeit färbt es sich rasch dunkelbraun.

Das Anhalonin verhält sich wie eine secundäre Base, denn es bildet eine Nitrosoverbindung, die in Wasser unlöslich ist, aus Alkohol in Prismen krystallirt und bei 58⁰ schmilzt. Beim Behandeln mit Jodmethyl entsteht keine Ammoniumbase, sondern ein methylirtes Anhalonin.

Methylanhaloninjodhydrat, $C_{13}H_{17}NO_3.HJ$, krystallisirt aus Wasser in weissen, feinen Nadeln. Diese Krystalle, die in heissem Wasser sehr löslich sind, verhalten sich eigenthümlich. Lässt man eine heissgesättigte, wässerige Lösung abkühlen, so erstarrt diese zuerst zu einer weisslichen, anscheinend homogenen Masse von Butterconsistenz, die unter dem Mikroskop eine feine Netzwerkzeichnung ohne krystallinische Structur erkennen lässt. Bald zeigen sich dann einzelne aus weissen Nadeln bestehende Kugeln, bis schliesslich das Ganze krystallinisch wird. Kalilauge bewirkt in der Lösung des Salzes eine krystallinische Abscheidung. Dies sowohl wie auch das Fehlen der Lähmung der motorischen Nervenendigungen beim Thierversuch spricht gegen eine quaternäre Base.

Methylanhaloninchlorhydrat, $C_{13}H_{17}NO_3.HCl$, wird durch Behandeln des Jodhydrates mit frisch gefälltem Chlorsilber erhalten und bildet farblose Nadeln, die in heissem Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Platinchlorid fällt aus der wässerigen Lösung das Methylanhaloninchloroplatinat, $(C_{13}H_{17}NO_3)_2H_2PtCl_6$, in feinen, sternförmig gruppirten Prismen, die sich aus heissem Wasser umkrystallisiren lassen.

Ueber das Jodmethylat des Methylanhalonins kann ich vorläufig

nichts Näheres mittheilen. Doch kann hinsichtlich der Constitution des Anhalonins hier noch angeführt werden, dass es eine Methoxylgruppe enthält. Die Prüfung auf an den Stickstoff gebundenes Methyl verlief, wie vorauszusehen war, resultatlos.

Ueber die Bindung der beiden anderen Sauerstoffatome konnte bisher nichts ermittelt werden. Nach der Unlöslichkeit der Base in Alkalien zu schliessen, sind Hydroxylgruppen nicht vorhanden.

Die Reingewinnung des 4. Alkaloides, das ich Lophophorin genannt habe, ist, wie bereits oben geschildert ist, mit Schwierigkeiten verknüpft, die bisher nur die Darstellung kleiner Mengen erlaubt haben. Die Quecksilberdoppelverbindung, die in kaltem Wasser sehr schwer löslich ist, wird mit Schwefelwasserstoff versetzt und die vom Quecksilbersulfid befreite Lösung auf dem Wasserbade concentrirt, wobei man zweckmässig die stark saure Reaction durch Alkali etwas abstumpft. Dann setzt man Ammoniak im Ueberschuss zu und schüttelt wiederholt mit Aether. Der Destillationsrückstand des Schütteläthers wird sorgfältig mit Salzsäure neutralisirt und im Vacuum eingetrocknet. Es hinterbleibt ein gelblicher oder bräunlicher zäher Syrup, der nach dem Uebergiessen mit absolutem Alkohol allmählich zu einem Krystallbrei erstarrt. Man überzeugt sich mittelst des Mikroskops, ob die Krystalle ausschliesslich aus Drusen feiner Nädelchen bestehen. Ist dies der Fall, so saugt man ab und krystallisirt nochmals aus Alkohol um. Finden sich aber, was bisweilen vorkommt, noch einzelne dicke wetzsteinförmige Krystalle dazwischen, so behandelt man die Krystalle, nachdem man die Mutterlauge abgegossen hat, in der Kälte mit verdünntem Alkohol, worin sich das Lophophorinchlorhydrat löst, und wiederholt dies unter Umständen noch ein- bis zweimal.

Lophophorinchlorhydrat, $C_{13}H_{17}NO_3 . HCl$, bildet kugelförmige Aggregate von mikroskopischen Nädelchen, die in Wasser und heissem Alkohol sehr leicht löslich sind.

Die freie Base wird durch Zusatz von freiem Alkali zu einer Lösung des Chlorhydrates in farblosen öligen Tropfen erhalten, die sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform und Petroläther lösen, aber aus diesen Lösungsmitteln nicht krystallisiren. Sie ist optisch inactiv.

Lophophorinchloroplatinat, $(C_{13}H_{17}NO_3)_2 H_2PtCl_6$, scheidet sich bei Zusatz von Platinchlorid zur concentrirten wässerigen Lösung des Chlorhydrates als amorphes, gelbes Pulver ab, das erst nach einiger Zeit krystallinisch wird. Bei Anwendung verdünnter Lösungen bilden sich allmählich kleine, goldgelbe, besenförmig vereinigte Nadeln, die in Wasser und Alkohol etwas löslich sind.

Hinsichtlich der Constitution des Lophophorins hat bisher nur ermittelt werden können, dass ein Sauerstoffatom in einer Methoxylgruppe vorhanden ist. Da sich die freie Base in Kalilauge nicht löst, ist keines der beiden anderen Sauerstoffatome in einer Hydroxylgruppe gebunden.

Alle Mezcalalkaloide geben mit salpetersäurehaltiger Schwefelsäure eine dunkelviolettrothe Färbung. Mit concentrirter Schwefelsäure betupft, färben sie sich citronengelb, beim Erwärmen wird die Lösung violett. Dieselbe Färbung entsteht in der Kälte, wenn man das Alkaloid mit Zucker mischt und concentrirte Schwefelsäure hinzufügt.

In welchen Mengenverhältnissen diese Alkaloide nebeneinander in der Droge vorkommen, lässt sich nur annähernd bestimmen. Das Mezcalin überwiegt am meisten. Die Mescal-Buttons enthalten davon 4,6 — 6,8 pro Mille. Die Ausbeute an Anhalonidin und Anhalonin bewegt sich in niedrigeren Zahlen: jedes konnte in der Höhe von 1,1—1,9 pro Mille isolirt werden. Die Gewinnung des Lophophorins endlich ist mit solchen Versuchen verbunden, dass es nur in ganz kleinen Mengen erhältlich ist.

Pharmakologischer Theil.

I. Pellotin.

a) Wirkung auf Thiere.

Ueber die pharmakologischen Eigenschaften des Pellotins sind bereits in meiner ersten Mittheilung in diesem Archiv Angaben und Versuchsprotokolle niedergelegt worden. Bei dem weiterem Studium der Pellotinwirkungen ist mir noch Einiges bekannt geworden, was hier nachgetragen werden soll. Zum grossen Theil sind diese Beobachtungen in summarischer Form bereits veröffentlicht.[1])

Injicirt man Fröschen 8—10 mg Pellotin, so tritt nach 30 bis 40 Minuten eine erhebliche Steigerung der Reflexerregbarkeit ein, in der Regel kommt es dann zu tetanischen Anfällen, die 1 bis 3 Tage lang auslösbar sind. Längere Zeit bleibt noch eine erhöhte Reflexerregbarkeit bestehen. Die Krampfanfälle sind in der Regel beim Beginn von einem eigenthümlichen Schrei begleitet.

Bei grösseren Dosen (0,02—0,03 g) geht das tetanische Stadium mehr oder weniger schnell in eine starke Lähmung über, und das Thier liegt vollkommen reactionslos da. Die Muskeln sind sowohl vom Nerven aus wie durch directe Reize gut erregbar.

---

1) Ueber Pellotin. Therap. Monatshefte. 1896. Juni.

Ehe es bei der Application kleiner Dosen zum Auftreten der erhöhten Reflexerregbarkeit kommt, also ungefähr 20 Minuten nach der Einführung des Pellotins, zeigt der Frosch einen leicht narkotischen Zustand, springt nur träge auf stärkere Reize und tolerirt unnatürliche Lagen.

Dieses Stadium ist nur von kurzer Dauer. Die eintretende Erhöhung der Reflexerregbarkeit lässt sich daran erkennen, dass die Sprünge abnorm gross ausfallen, und das Thier dabei auf die Seite fällt. Dieser eben erwähnte narkotische Zustand ist bei grösseren Dosen nur vorübergehend oder gar nicht wahrnehmbar. Er ist dagegen deutlich ausgesprochen bei Dosen von 5—10 mg, wo man ihn bisweilen 30 Minuten lang beobachten kann.

Ich schliesse noch einige Versuchsprotokolle an.

Versuch am 25. Oct. 1894.

3 h. 36 m. R. esculenta erhält 0,005 g Pellotin hydrochloric. in den Brustlymphsack.

4 h. 10 m. Deutliche Narkose. Das Thier erträgt die Rückenlage. Die Athmung ist verlangsamt. Die Reflexerregbarkeit ist etwas herabgesetzt.

4 h. 45 m. Beginnende Reflexsteigerung. Beim Springen werden die Beine seitlich geschleudert. Wagerechtstellung der Oberschenkel. Krampfathmen.

Versuch am 24. Oct. 1894.

5 h. 10 m. R. esculenta erhält 0,030 g Pellotin hydrochloric. in den Brustlymphsack.

5 h. 30 m. Gesteigerte Reflexerregbarkeit. Spreizen der Zehen.

5 h. 55 m. Ohne äussere Veranlassung starker tetanischer Anfall.

6 h. 15 m. Beginnende Parese.

Am nächsten Morgen ist das Thier völlig gelähmt. Die Muskeln sind sowohl vom Nerven aus, wie bei directer Reizung gut erregbar.

Die tetanischen Krämpfe lassen sich ebenso, wie es geschildert worden ist, bei Thieren hervorrufen, denen das Grosshirn zerstört worden ist.

Auf die Schlagfolge des Froschherzens hat das Pellotin keinen erheblichen Einfluss. Nur eine geringe Verminderung der Frequenz ist wahrzunehmen.

Versuch am 17. Oct. 1894.

Esculenta.	Pulse in 1 Minute	
4 h. 45 m.	35	
4 h. 50 m.	35	
4 h. 55 m.	35	
4 h. 59 m.	36	
5 h. — m.	—	0,02 Pellot. hydrochloric.
5 h. 8 m.	31	
5 h. 13 m.	28	

Esculenta.	Pulse in 1 Minute	
5 h. 20 m.	27	Erhöhte Reflexe.
5 h. 27 m.	26	
5 h. 50 m.	26	
6 h. 11 m.	24	
6 h. 20 m.	21	
6 h. 28 m.	20	Das Herz ist blass und wenig gefüllt.

Am nächsten Tage 9 h. 48 m. Vormittags schlägt das Herz mit derselben Häufigkeit.

Injectionen von Atropin haben auf diese Erscheinung keine Wirkung.

An Kaninchen wirken Dosen von 0,04 g Pellotin. hydrochloric. pro Kilo so gut wie gar nicht. Nach 0,05—0,07 g macht sich ein kurzdauerndes Stadium der Narkose bemerkbar, in dem das Thier mit ausgestreckten Extremitäten und herabgesunkenem Kopfe auf dem Bauche liegt. Aus diesem Zustand ist es durch Berührung und Geräusche leicht zu erwecken, fällt aber bald in ihn zurück. Die Respirationsfrequenz ist kaum verändert. Nach ungefähr 30 Minuten zeigt sich Zittern, Zucken der Ohren und unaufhörliches Kauen. Das Thier läuft mit Drahtbeinen, hat kleine Convulsionen, bis dann auf einmal ein heftiger tetanischer Anfall ohne oder mit äusserem Anlass sich einstellt, dem noch mehrere folgen. Bei Dosen von 0,09—0,1 g pro Kilogramm bei subcutaner Application, von 0,06 g bei intravenöser Zufuhr gehen die Thiere in einem dieser Anfälle zu Grunde.

Was den Einfluss auf Herz und Blutdruck angeht, so tritt bei Kaninchen im Beginn der Vergiftung eine Pulsverlangsamung ein, die bald wieder schwindet. Der Blutdruck wird so gut wie gar nicht verändert. Erst grosse Mengen bewirken ein starkes Absinken, wohl infolge der Lähmung centralnervöser Apparate. Diese Beobachtung lässt sich indessen nur an curarinisirten und künstlich respirirten Thieren machen, weil anderenfalls der Tod schon vorher im tetanischen Anfall eintritt. Beim nicht curarinisirten Thier findet während der Anfälle ein starkes Ansteigen des Blutdruckes statt.

Versuch am 28. Mai 1895.

Kaninchen, 1,77 kg schwer. Tracheotomie, Canüle in der V. saphena dextr., Carotis sinistra am Manometer, 1,5 mg Curarin intravenös. Künstliche Respiration.

Zeit	Mittl. Druck in mm Hg.	Bemerkungen
10 h. 6 m.	90	
10 h. 11 m.	90	
10 h. 12 m.	—	Injection von 0,02 g Pellotinchlorhydrat. Unmittelbar darauf Ansteigen des Druckes.
10 h. 14 m.	130	
10 h. 19 m.	120	

Zeit	Mittl. Druck in mm Hg.	
10 h. 20 m.	108	0,02 g Pelotinchlorhydrat.
10 h. 24 m.	92	
10 h. 27 m.	—	0,02 = =
10 h. 28 m.	95	
10 h. 35 m.	76	0,02 = =
10 h. 41 m.		Versuch abgebrochen.

Versuch am 29. Mai 1895.

Kaninchen, 1,85 kg schwer. Cantüle in der V. saphena dextr. Carotis sinistra am Manometer. Kein Curarin.

Zeit	Mittl. Druck in mm Hg.	Pulse in 20 S.	Bemerkungen
4 h. 23—32 m.	128	80	—
4 h. 33 m.	—	—	0,01 g Pellotinchlorhydrat.
4 h. 33—36 m.	130	68	
4 h. 37 m.	—	—	0,01 = =
4 h. 38 m.	127	64	
4 h. 43 m.	127	—	0,01 = =
4 h. 50 m.	123	68	0,02 = =
4 h. 55 m.	140	—	
5 h. 5 m.	134	76	
5 h. 6 m.	—	—	0,02 = =
5 h. 8 m.	148	—	Krämpfe.
5 h. 11 m.	160	—	Heftige Krämpfe.
5 h. 14 m.	160	—	= =
5 h. 24 m.	130	—	0,04 g Pellotinchlorhydrat. Starker Tetanus. Exitus.

Bei Katzen tritt nach 0,04 g des Chlorhydrates nur Erbrechen und sehr klägliches Schreien auf. 0,06 — 0,09 g pro Kilogramm bewirken ausserdem Speichelfluss, starke Erweiterung der Pupillen, heftige Erregungserscheinungen, Zuckungen in den Ohren und schliesslich eine kürzere oder längere Reihe tetanischer Krampfanfälle. Eine narkotische Wirkung des Pellotins lässt sich hier nicht beobachten.

Das Nähere ersieht man aus folgenden Versuchsprotokollen.

Versuch vom 26. Oct. 1893.

Graue Katze, 2,8 kg schwer.

9 h. 56 m. 0,175 g Pellotinchlorhydrat subcutan.

10 h. 2 m. Erbrechen. Pupillen dilatirt. Das Thier schreit unaufhörlich.

10 h. 8 m. Ohne äusseren Reiz auftretendes Zusammenzucken. Fällt nieder und bleibt lang ausgestreckt liegen.

10 h. 15 m. Nystagmus. Das Thier schreit äusserst kläglich. Jede Berührung wird mit heftigem Schreien beantwortet.

11 h. 8 m. Beim Anklopfen an den Käfig erfolgen drei heftige Krampfanfälle mit Trismus und Opisthotonus.

11 h. 10 m. Erneuter Anfall von 45 Secunden Dauer.

Am Nachmittag ist das Thier anscheinend ganz wieder hergestellt.



Versuch vom 27. Febr. 1897.

Schwarze Katze, 2,8 g schwer.

9 h. 9 m. 0,25 g Pellotinchlorhydrat subcutan.

9 h. 12 m. Das Thier schreit heftig, speichelt stark, zeigt erweiterte Pupillen und liegt mit weit gespreizten Beinen da.

9 h. 13 m. Kleine tetanische Krampfanfälle mit Trismus und Opisthotonus während 5 Minuten. Dann liegt das Thier still mit ausgestreckten Extremitäten, an denen die Krallen weit vorgeschoben sind. In Zwischenräumen schreckt es zusammen. Starke Salivation.

9 h. 35 m. Die Erschütterungen des Körpers werden häufiger und stärker. Ohrenzuckungen.

9 h. 40 m. Typischer tetanischer Anfall von längerer Dauer. Nachher ist das Thier total erschöpft.

12 h. — m. Eine gewisse Mattigkeit abgerechnet, scheint das Thier wieder hergestellt zu sein.

Auch an Hunden sind einige Versuche mit Pellotin angestellt worden, aber im Ganzen mit negativem Erfolg. Hunde scheinen gegen dieses Alkaloid sehr tolerant zu sein. Ich habe weder nach kleinen, noch nach grösseren Dosen eine deutliche Wirkung wahrnehmen können. So gab ich z. B. einem Hunde von 7 Kilo Gewicht 0,35 g Pellotin hydrochloric. Es zeigten sich aber weder Somnolenz, noch Erregungszustände.

Die Ausscheidung des Pellotins scheint bei Thieren und, wie ich gleich hinzufügen will, auch beim Menschen durch die Nieren zu erfolgen, und zwar in unveränderter Form. Ich habe einige Male aus dem Harn sehr kleine Mengen eines Alkaloids gewinnen können, das die Reactionen des Pellotins gab.

b) Wirkung auf den Menschen.

Auch über Versuche an gesunden Menschen mit Pellotin ist schon früher berichtet worden. Es ging aus ihnen hervor, dass Dosen von 0,05—0,06 g, die per os genommen worden waren, innerhalb von 2 Stunden ein ausgesprochenes Müdigkeitsgefühl und Schwere der Glieder und Augenlider hervorriefen. Diese Wirkung blieb ungefähr während 1—2 Stunden bestehen. Ausserdem trat stets eine Verlangsamung des Pulses ein.

Diesen Angaben habe ich nur wenig Neues hinzuzufügen. Die Versuche sind mit grösseren Dosen (0,08—0,24 g Pellotinchlorhydrat) wiederholt worden, hauptsächlich aus dem Grunde, um zu erfahren, ob bei höheren Gaben sich Visionen, wie sie nach dem Genuss des Pellote auftreten sollen, beobachten liessen. Doch konnte ich niemals etwas Derartiges wahrnehmen und bemerke nur noch, dass auch bei diesen grossen Mengen ich eigentlich keine unangenehmen Em-

pfindungen gehabt habe. Nur bei der grössten Dosis von 0,24 g, die Abends genommen worden war, trat, als ich trotz grösster Müdigkeit dem Einschlafen möglichst lange zu widerstehen suchte, um etwaige Gesichtsempfindungen zu beobachten, eine Art Schwindelgefühl auf. Indessen hatte auch diese grosse Menge am nächsten Morgen keine unangenehmen Nachwirkungen.

Es lag nahe, nach den oben geschilderten Beobachtungen die therapeutische Wirkung des Pellotins zu studiren. Solche Versuche sind zuerst von Jolly in der psychiatrischen und Nervenklinik der Charité an etwa 40 Patienten angestellt worden.[1]) Das Mittel wurde theils innerlich, theils subcutan gegeben, und zwar in Dosen von 0,04—0,08 g des salzsauren Salzes. Die hypnotische Wirkung entspricht nach Jolly etwa derjenigen einer Trionaldosis von 1 g oder einer Chloraldosis von 1,5—2,0 g. Eine anästhesirende Wirkung wurde nur ausnahmsweise beobachtet. Von Nebenwirkungen traten, abgesehen von der inconstanten Pulsverlangsamung, Schwindel, Wärmegefühl im Kopfe und allgemeine Unruhe vor dem Einschlafen auf. Irgendwie bedenkliche Erscheinungen wurden in keinem Falle beobachtet.

In der 1. Wiener psychiatrischen Klinik ist sodann das Pellotin von Pilcz[2]) bei 58 Fällen von Agrypnie angewendet worden, und zwar ausschliesslich subcutan in Dosen von 0,04—0,06. In 29 Fällen wurde ein vollständiger Erfolg erzielt, in 17 Fällen war der Erfolg mittelmässig, und bei 12 Kranken blieb die Wirkung aus. Pilcz hat in keinem Falle irgend welche unangenehme Zufälle gesehen und bezeichnet das Pellotin als ein zwar nicht absolut zuverlässiges, aber brauchbares Hypnoticum.

Auch Hutchings[3]), der das Mittel im St. Lawrence State Hospital an elf geisteskranken Patienten über 100 mal angewendet hat, äussert sich günstig darüber. Es wurden Dosen von 0,015—0,03 g subcutan und per os gegeben. Der bewirkte Schlaf war ruhig und natürlich, die Patienten erwachten frisch und ruhig. In einigen Fällen, wo der hypnotische Effect fehlte, trat wenigstens eine beruhigende Wirkung ein. Schwindel wurde öfters beobachtet, auch Nausea und Erbrechen 1 Stunde nach der Injection. In einem Falle ist Pellotin

---

1) Jolly, Ueber Pellotin als Schlafmittel. Deutsche med. Wochenschrift, 1896 und: Ueber die schlafmachende Wirkung des Pellotinum muriaticum. Therap. Monatshefte. 1896.

2) Wiener klin. Wochenschrift. 1896. Nr. 48.

3) Report on the use of Pellotine as a sedative and hypnotic. State Hospitals Bulletin. 1897, Nr. 1.

3 Wochen lang (täglich 0,015 g zweimal) mit sehr guten Erfolg verabreicht worden.

Ungünstiges wird von Langstein[1]) und Nagy[2]) berichtet. Ersterer injicirte einem Tabiker 0,01 g Pellotin und erlebte dabei einen tiefen Collaps. Nagy hat in der Landesirrenanstalt zu Hermannstadt in 10 Fällen die Gaben von 0,02—0,08 g Pellotin ohne jeden Erfolg angewendet.

Aus diesen Mittheilungen scheint mir hervorzugehen, dass das Pellotin ein zwar nicht absolut sicheres (welches Hypnoticum wäre das?), aber doch ungefährliches Schlafmittel ist. Ob der von Langstein beobachtete Collaps nach 1 Centigramm wirklich durch das Medicament allein verschuldet ist, muss nach den von anderen Seiten gemachten Erfahrungen bezweifelt werden.

Leider wird die allgemeinere Einführung des Pellotins durch die ausserordentlich schwierige Beschaffung der Mutterdroge sehr erschwert.

II. Mezcalin.

Zu den Versuchen ist das chlorwasserstoffsaure Salz benutzt worden, das vor dem Sulfat den Vorzug der leichteren Löslichkeit in Wasser hat.

In meiner früheren Mittheilung wurde über das Mezcalin (dort als Alkaloid A bezeichnet) gesagt, dass esbei Fröschen ohne vorherige Erregung eine Lähmung gewisser Theile des Centralnervensystems bewirkt. Diese Angabe kann ich jetzt auf Grund weiterer Versuche mit ganz reinem Material völlig aufrecht halten. Injicirt man Fröschen Dosen von 0,015—0,03 g des Chlorhydrats, so bildet sich innerhalb von 5—15 Minuten ein narkotischer Zustand aus. Das Thier behält, vorsichtig in die Rückenlage gebracht, dieselbe bei. Das Springen geschieht mit gewohnter Geschicklichkeit, aber nur auf äusseren Reiz. Die Reflexerregbarkeit nimmt nach und nach ab, die Athmung wird oberflächlich. Der Sprung fällt zusehends ungeschickter aus. Bald ist das Thier der wachsenden Parese wegen gar nicht mehr im Stande zu springen und antwortet auf stärkere Reize durch einige uncoordinirte Bewegungen der Extremitäten oder Muskelzuckungen. In diesem Stadium wird die hockende Stellung natürlich aufgegeben, und das Thier liegt platt auf der Unterlage. Das Verhalten der Athmung ist sehr von der Grösse der Dosis abhängig. Bei kleinen Gaben bleibt die Respiration zwar oberflächlich und ver-

1) Prag. med. Wochenschrift. 1896. Nr. 40.
2) Ung. med. Presse. 1897. Nr. 8.



langsamt, aber doch rhythmisch erhalten. Dann erholen sich die Thiere allmählich wieder, und die Beweglichkeit kehrt langsam (ca. 6 Stunden nach der Vergiftung) zurück. Bei grösseren Dosen hört die Athmung sehr bald ganz auf, und die Lähmung der Extremitäten wird ganz vollkommen. Das Herz arbeitet dabei langsam, aber regelmässig und kräftig weiter. Die elektrische Reizung der Muskeln vom Nerven aus ist wirksam.

Versuch vom 26. April 1896.

11 h. 12 m. R. esculenta erhält 0,015 g Mezcalin. hydrochlor.

11 h. 20 m. Rückenlage wird beibehalten. Springen geht gut von Statten.

11 h. 27 m. Das Thier springt ungeschickt. Athmung oberflächlich.

11 h. 35 m. Kneifen mit der Pincette wird durch uncoordinirte Bewegungen der Extremitäten beantwortet.

11 h. 44 m. Die hockende Stellung ist aufgegeben. Respiration selten.

5 h. — m. Die hinteren Extremitäten beginnen kräftige Bewegungen zu machen. Vorderbeine noch gelähmt. Am nächsten Morgen ist das Thier normal.

Bei warmblütigen Thieren gelingt es nicht, durch Mezcalin ein klares Vergiftungsbild zu erhalten. Bei Kaninchen sind 0,1 bis 0,25 g Chlorhydrat pro Kilo Körpergewicht ohne jede sichtbare Wirkung. Eine grosse Katze bekam nach 0,1 g Erbrechen und zwei diarrhoische Stühle. Sie schien etwas träge und matt, schwankte auch ein wenig beim Sitzen, aber ausser diesem somnolenten Zustand konnten keine weiteren Wirkungen wahrgenommen werden. Ebenso wenig ergebnissreich war ein Versuch an einem 6,1 kg schweren Hunde, der 0,2 g subcutan erhielt. Von Somnolenz war bei diesem Thiere nichts zu bemerken. Auffallend war nur, dass er nach circa 1 Stunde zu winseln und zu bellen begann, aber nicht gegen den Beobachter, sondern nach der entgegengesetzten Seite des Käfigs. Beim Anrufen drehte er sich um und wedelte. Dieses eigenthümliche Benehmen blieb längere Zeit bestehen.

Ueber die Wirkungen des Mezcalins auf den Menschen wird in einem besonderen Abschnitt gemeinschaftlich mit den anderen Pellote-Alkaloiden berichtet werden.

III. Anhalonidin.

Die Wirkungen des Anhalonidins auf Frösche ähneln in vielen Punkten sehr denen des Pellotins. Injicirt man den Thieren 0,02 bis 0,025 g des chlorwasserstoffsauren Salzes, so bildet sich ebenfalls eine Art von narkotischem Zustand oder Lähmung aus. Die Thiere springen nur auf Reize. Die Athmung hört auf und geschieht nur

reflectorisch. Die hockende Stellung wird verlassen, und der Kopf sinkt herab. Nach 40—50 Minuten stellen sich die ersten Zeichen der erhöhten Reflexerregbarkeit ein. Die Hinterbeine werden beim Springen stark geschleudert. Das Thier fängt wieder an, spontan zu athmen. Dies Stadium der erhöhten Reflexerregbarkeit mit Spreizen der Zehen und eigenthümliche Bewegungen entwickelt sich sehr langsam und bleibt verschieden lange bestehen. Je höher die Dose gegriffen ist, um so rascher treten typische tetanische Krämpfe ein, die, wie das untenstehende Protokoll zeigt, ausserordentlich lange bestehen bleiben können, die andererseits bei ein wenig höheren Dosen sehr rasch einer completen Lähmung Platz machen.

Gaben von 0,03—0,05 g Chlorhydrat lassen den Tetanus überhaupt nicht oder nur in ganz geringer Andeutung wahrnehmen. Diese Grenzen haben neben der centralen Wirkung noch eine peripherische, sie lähmen curarinartig die Endapparate der motorischen Nerven.

Die Wirkung auf das Froschherz ist ebenso unbedeutend, wie die des Pellotins.

Versuch vom 25. Nov. 1896.

10 h. 20 m. Mittelgrosse Esculenta erhält 0,01 g Anhalonidin. hydrochloric. in den Brustlymphsack.

10 h. 40 m. Motilität geringer. Respiration reflectorisch.

11 h. — m. Rückenlage wird ertragen.

11 h. 10 m. Geringe Steigerung der Reflexerregbarkeit.

12 h. 15 m. Spontane Respiration. Rückenlage wird nicht mehr ertragen. Beim Sprung starkes Schleudern der Hinterbeine.

Am 26. Nov. Steifheit der Extremitäten, Spannen der Schwimmhäute. Sehr gesteigerte Reflexe.

Am 27. Nov. Auf Berührung starker Tetanus.

Am 1. Dec. Das Thier bekommt auf Reiz sehr heftige tetanische Krämpfe.

Am 5. Dec. Es gelingt, noch einen kurzen Tetanus auszulösen.

Am 10. Dec. Bemerkbare Erhöhung der Reflexerregbarkeit.

Versuch vom 24. Nov. 1896.

4 h. 1 m. Mittelgrosse Temporaria erhält 0,025 g Anhalonidinchlorhydrat in den Brustlymphsack.

4 h. 50 m. Reflectorische Athmung. Rückenlage wird ertragen.

5 h. 30 m. Allmählich zunehmende Erregung bis zu kleinen Streckkrämpfen.

6 h. 30 m. Status idem.

Am nächsten Morgen complete Paralyse. Reize werden nur mit Einziehen der Bulbi beantwortet. Vom frei präparirten Nerven aus sind die Muskeln nicht erregbar, reagiren aber gut auf directe Reizung. Das freigelegte Herz pulsirt kräftig und regelmässig 22 mal in der Minute.

Die Wirkung des Anhalonidins auf Warmblüter ist sehr gering. Es ist mir nicht gelungen, bei einer Katze mit 0,08 g Chlorhydrat pro kg etwas anderes hervorzurufen, als eine 2 Stunden dauernde Salivation. Bei Kaninchen sind subcutane Dosen von 0,05 bis 0,1 g pro Kilogramm vollständig ohne Wirkung. Eine Steigerung der Gaben habe ich bei der Kostbarkeit des Materiales aus leicht begreiflichen Gründen unterlassen.

IV. Anhalonin.

Die pharmakologische Wirkung des Anhalonins hat L. Lewin bereits auf Grund mehrerer Versuche eingehend geschildert. Nach seinen Mittheilungen kommt dem Alkaloid eine ausschliesslich erregende Wirkung auf gewisse Theile des Centralnervensystems zu. Ich glaube nicht, dass damit die Deutung der Anhaloninwirkung ganz erschöpft ist, sicherlich nicht, soweit Frösche in Frage kommen. Injicirt man solchen Thieren 5—10 mg, so entsteht nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde eine deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit. Aber ehe diese sich ganz entwickelt, beobachtet man, genau wie beim Pellotin, einen Lähmungszustand, der sich durch Trägheit, Unlust oder Unfähigkeit zum Springen, Ertragen abnormer Stellungen und Nachlassen und schliesslich Aufhören der Athmung zu erkennen giebt. Dieses Stadium besteht für sich allein nur kurze Zeit, weil sich bald die Zeichen der gesteigerten Erregbarkeit dazu gesellen. Aber erst nach einiger Zeit, wenn diese bereits einen hohen Grad erreicht hat, schwinden die Lähmungssymptome, die Respiration kehrt wieder, und das Thier tolerirt nicht mehr die Rückenlage.

Versuch am 4. Dec. 1897.

12 h. 2 m. R. esculenta erhält 5 mg Anhalonin. hydrochloric. in den Brustlymphsack.

12 h. 8 m. Respiration verlangsamt.

12 h. 15 m. Bewegt sich sehr träge. Die Reflexerregbarkeit eher etwas vermindert.

12 h. 17 m. Die Rückenlage wird ertragen. Der Kopf sinkt zu Boden.

12 h. 23 m. Steigerung der Reflexe. Spreizen der Zehen.

3 h. — m. Athmung tief und frequent. Steifigkeit der Extremitäten. Sehr erhöhte Erregbarkeit.

5 h. — m. Die Rückenlage wird nicht mehr ertragen. Die Erregung besteht noch bis nächsten Tag.

Versuch am 6. Dec. 1897.

10 h. 2 m. Grosse Esculenta erhält 0,01 g Anhalonin. hydrochloric.

10 h. 20 m. Respirationsstillstand. Rückenlage wird ertragen. Das Thier springt nur auf starke Reize.

10 h. 30 m. Zunehmende Erregbarkeit. Das Thier reagirt auf leise Berührungen mit tetanischen Streckungen der hinteren Extremitäten. Vordere Extremitäten etwas gelähmt. Kopf ist auf den Boden gesunken.

10 h. 45 m. Starker Tetanus.

11 h. 15 m. Lähmung. Reize werden nur mit schwachen Zuckungen der Oberschenkel beantwortet.

3 h. — m. Immer noch gelähmt. Respiration von normaler Frequenz.

3 Stunden später wieder starker Tetanus, der sich am 3. Tage noch hervorrufen lässt.

Nicht ganz so deutlich ist die vorhergehende Lähmung bei Kaninchen wahrzunehmen, weil hier die Erregungssymptome viel rascher auftreten als beim Frosch. Indessen bemerkt man doch auch hier Lähmungssymptome, die mit der erhöhten Reflexerregbarkeit gewissermaassen im Kampfe liegen. Das Thier sitzt ruhig da, den Kopf nach unten gesenkt, die Augenlider fallen ihm zu. Plötzlich schreckt es durch einen äusseren Reiz getroffen auf, um dann wieder in den somnolenten Zustand zurückzuverfallen. Immerhin ist dieses Stadium nur sehr kurz, kürzer als beim Pellotin. Vielleicht liesse es sich durch in Zwischenräumen verabreichte kleine Gaben in die Länge ziehen.

V. Lophophorin.

Das Lophophorin unterscheidet sich bezüglich seiner Wirkung sowohl in quantitativer wie qualitativer Hinsicht von den zuletzt besprochenen Alkaloiden. Zwar handelt es sich ebenfalls um Reflexsteigerung bis zum Tetanus, aber diese Wirkung tritt nach viel geringeren Dosen ein, und es fehlt das vorhergehende Stadium der Narkose und der Respirationsstörung.

Injicirt man Fröschen $^1/_4$—1 mg Lophophorinchlorhydrat, so nimmt die Reflexerregbarkeit innerhalb von 10—14 Minuten rasch zu, so dass nach Ablauf dieser Zeit bereits auf Reizung Tetanusanfälle eintreten. Später kommen sie auch ohne wahrnehmbare Ursache zu Stande. Das tetanische Stadium dauert von 20 Minuten bis zu mehreren Stunden, worauf noch eine über die Norm erhöhte Erregbarkeit und Steifigkeit der Muskeln einen bis mehrere Tage bestehen bleibt. Die 3—6 fache Dosis des Lophophorins bewirkt ungefähr dieselben Symptome, aber in schnellerer Reihenfolge. Tetanische Streckungen lassen sich schon nach 3—4 Minuten hervorrufen. Die Anfälle nehmen rasch an Intensität zu und werden nach 5—6 Minuten durch ein Lähmungsstadium abgelöst, in dem das Thier bisweilen zu Grunde geht. In der Regel schwindet dieser Zustand nach

5—6 Stunden und es bleibt noch längere Zeit erhöhte Erregbarkeit bestehen.

Auf das Froschherz hat Lophophorin keinen Einfluss.

Versuch am 30. Dec. 1896.

10 h. 45 m. R. esculenta erhält 0,55 mg Lophophorin. hydrochloric. in den Brustlymphsack.

10 h. 55 m. Tetanus.

Die Krämpfe bestehen den ganzen Nachmittag. Am nächsten Morgen erhöhte Reflexerregbarkeit.

Versuch am 10. Febr. 1897.

4 h. 45 m. R. temporaria erhält 1 mg Lophophorin. hydrochloric. in den Brustlymphsack.

4 h. 50 m. Spreizen der Zehen. Frequente Respiration.

4 h. 51 m. Tetanischer Anfall.

5 h. — m. Nachdem die Krämpfe bis jetzt angehalten haben, ist das Thier erschöpft und reagirt auf Reize nur mit leisen Zuckungen der Hinterbeine.

Die gesteigerte Reflexerregbarkeit dauert noch 2 Tage lang.

Versuch am 13. Febr. 1897.

10 h. 13 m. Grosse Esculenta erhält 0,003 g Lophophorinchlorhydrat.

10 h. 19 m. Kurzer Tetanus.

10 h. 21 m. Starke Krämpfe.

10 h. 28 m. Völlige Lähmung. Respirationsstillstand.

Bei Kaninchen bewirken 7 mg pro Kilogramm nach 5 Minuten eine starke Beschleunigung der Respiration und erhöhte Reflexerregbarkeit. Bei Dosen von 12,5 mg Lophophorin. hydrochloric. kommt es zu typischen tetanischen Krämpfen, während denen die Athmung stillsteht. Der Tod tritt im Tetanus ein, wenn die applicirte Menge 15—20 mg pro Kilogramm Thier beträgt.

Versuch am 10. Febr. 1897.

Kaninchen 1,25 kg schwer. Die Respirationsfrequenz beträgt vor dem Versuch 102—108 in der Minute.

3 h. 42 m. 0,015 g Lophophorin. muriat. subcutan.

3 h. 46 m. Respiration = 156.

3 h. 48 m. Respiration = 200.

3 h. 52 m. Tetanischer Krampfanfall durch Berührung ausgelöst.

3 h. 59 m. Sehr heftiger Anfall mit Opisthotonus. Danach die Hnterbeine etwas paretisch.

4 h. 10 m. Respiration = 190. Auf Reize treten kleine Streckkrämpfe auf.

4 h. 30 m. Respiration 120. Das Thier ist anscheinend wieder hergestellt.



Versuch am 15. Febr. 1897.

Graues Kaninchen, 1,3 kg schwer.

10 h. 9 m. 25 mg Lophophorinchlorhydrat subcutan.

10 h. 16 m. Steifigkeit der Extremitäten. Beim Berühren allgemeines Zusammenschrecken. Respiration = 200.

10 h. 19 m. Tetanus.

10 h. 23 m. Sehr heftiger Streckkrampf von 10 Secunden Dauer, in dem das Thier verendet.

Auch an Katzen sind einige Versuche angestellt worden. Die wirksame Dosis beginnt mit 14 mg des Chlorhydrats pro Kilogramm Thier. Der Symptomencomplex ist ungefähr der gleiche wie beim Kaninchen, nur das sich stets Salivation und bisweilen auch Erbrechen einstellt.

Versuch vom 20. Febr. 1897.

Schwarze Katze 2,8 kg schwer. Respirationsfrequenz vor dem Versuch 40—42 in der Minute.

9 h. 24 m. 0,06 g Lophophorin. hydrochloric. subcutan.

9 h. 33 m. Reflexsteigerung.

9 h. 37 m. Starke Salivation.

9 h. 41 m. Pupillen weit. Beständige Erschütterungen des Körpers. Das Thier steht mit steifen, gespreizten Beinen. Krallen sind vorgestreckt. Respiration = 170.

9 h. 51 m. Das Thier athmet mit offenem Maule. Respiration = 200.

10 h. 4 m. Respiration = 210. Das Thier wird durch heftiges Zusammenfahren mehrmals buchstäblich in die Höhe geschleudert.

10 h. 20 m. Die beständigen Erschütterungen des Körpers haben nachgelassen.

10 h. 43 m. Respiration = 164.

11 h. 3 m. Respiration = 134. Reflexerregbarkeit normal.

11 h. 35 m. Respiration = 40. Das Thier befindet sich wohl.

Wie aus den letzten Versuchen hervorgeht, hat das Lophophorin eine sehr starke Beschleunigung der Respiration verursacht, die offenbar auf einer Erregung des verlängerten Markes beruht. Es war mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass auch der Blutdruck eine Steigerung dabei erfahren musste.

Versuch vom 4. Dec. 1897.

Kaninchen, 1,47 kg schwer. Tracheotomie. Canüle in der V. jugular. Carotis sinistra am Manometer.

10 h. 3 m. 1 mg Curarin in die Vene. Künstliche Respiration.

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
10 h. 5 m.	92	—	
10 h. 6 m.	92	36	
10 h. 7 m.	93	36	2,5 mg Lophophor. mur.

Zeit	Mittl. Blutdruck in mm Hg.	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen
10 h. 7 m. 30 s.	142	41	
10 h. 9 m.	140	—	
10 h. 12 m.	134	44	
10 h. 13 m.	132	—	2,5 mg Lophophor. mur.
10 h. 13 m. 50 s.	64	—	
10 h. 14 m.	76	—	
10 h. 14 m. 40 s.	100	—	
10 h. 15 m.	98	35	
10 h. 16 m. 50 s.	102	—	1,25 mg Lophophor. mur.
10 h. 17 m. 30 s.	70	—	
10 h. 18 m.	92	—	
10 h. 23 m.	98	40	
10 h. 24 m.	96	—	3,75 mg Lophophor. mur.
10 h. 24 m. 30 s.	36	—	
10 h. 26 m.	88	37	
10 h. 28 m.	90	—	
10 h. 32 m.	96	—	
10 h. 32 m. 20 s.	—	—	5 mg Lophophorin. mur.
10 h. 33 m. 10 s.	26	—	
10 h. 34 m.	76	38	
10 h. 38 m.	82	—	
10 h. 42 m. 30 s.	84	—	5 mg Lophophorin. mur.
10 h. 43 m. 20 s.	16	—	
10 h. 46 m.	68	37	
10 h. 56 m.	64	—	
10 h. 56 m. 10 s.	—	—	2,5 mg Lophophor. mur.
10 h. 57 m. 20 s.	22	—	
10 h. 60 m.	46	—	Die Respiration wird unterbrochen. Der Blutdruck sinkt unmittelbar darauf auf 0.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass in der That eine kleine Lophophorindosis von 2½ mg eine beträchtliche und, wie es scheint, auch länger andauernde Erhöhung des Blutdruckes zu bewirken vermag. Doch ist diese Erscheinung nur einmal zu beobachten, jede neue Zufuhr hat die umgekehrte Wirkung: ein starkes Absinken des Druckes auf immer niedrigere Höhen. Dieses Sinken ist zwar nur von kurzer Dauer, nach 30 Secunden ist in der Regel die frühere Druckhöhe nahezu wieder erreicht. Aber auch in diesem Wiederaufsteigen findet schliesslich eine bedeutende Abnahme statt, die auf eine beträchtliche Erschöpfung des nervösen Centralorganes hinweist. Das Herz erscheint dabei wenig afficirt, nur im Stadium des hohen Druckes ist eine Beschleunigung zu bemerken.

Wenn wir am Schlusse dieses Abschnittes die an Thieren gewonnenen Resultate über die Wirkung der 5 Alkaloide kurz zusammenfassen, so ergiebt sich Folgendes:

Der Angriffspunkt aller Alkaloide ist das nervöse Centralorgan. Eine Ausnahme macht das Anhalonidin insofern, als es in grösseren Dosen beim Frosch eine Lähmung der motorischen Nervenendapparate hervorruft. Beim Säugethier konnte dies nicht beobachtet werden.

Das Mezcalin hat eine ausschliesslich lähmende Wirkung auf das Grosshirn. Sie tritt aber nur bei Fröschen ein.

Das Lophophorin bildet den directen Gegensatz dazu. Es verursacht bei Fröschen und Säugern ein Stadium abnorm gesteigerter Erregbarkeit des Rückenmarkes und der Medulla oblongata.

Pellotin, Anhalonidin und Anhalonin stehen insofern zwischen beiden genannten Alkaloiden, als sie beim Frosch zuerst einen durch Lähmung des Gehirnes bedingten narkotischen und darauf einen tetanischen Zustand erzeugen. In der Stärke der hervorgerufenen Lähmung walten zwischen den 3 Alkaloiden quantitative Unterschiede insofern, als beim Anhalonidin dieses Stadium am längsten, beim Anhalonin sehr geringe Zeit andauert, ja beim Warmblüter gar nicht zur Beobachtung kommt.

Es bedarf kaum eines Hinweises darauf, dass diese 5 Anhaloniumalkaloide in pharmakologischer Beziehung einerseits der Gruppe des Morphins, andererseits der des Strychnins nahe stehen.

VI. Die Wirkung der Mescal Buttons auf den Menschen.

Die wunderbaren Wirkungen, die dem Pellote oder Mescal Button von den Indianern zugeschrieben werden, liessen schon von vornherein vermuthen, dass die Thierversuche über die physiologischen Wirkungen auf den Menschen keine Aufklärung geben würden. Dies ist denn auch in der That der Fall, da die Erfahrung gezeigt hat, dass nur der Versuch am Menschen selbst die specifischen physiologischen Eigenschaften der Mescalstoffe zur Wirkung kommen lässt.

Die ersten wissenschaftlichen Versuche mit der Droge sind von Prentiss und Morgan[1]) angestellt worden. 6 Versuchspersonen verzehrten je 3—7 Stück Mescal Buttons. Als die wesentlichste physiologische Wirkung werden eigenthümliche Farbenvisionen bezeichnet, die bei geschlossenen Augen und in einzelnen Fällen bei offenen Augen im dunklen Raum wahrgenommen wurden. Unter häufigem Farbenwechsel erschienen farbige Muster und Figuren

1) Therapeutic Gazette. 1895. S. 577.

(Bälle, Würfel und Kreisel), Landschaften und Tänze in raschester Aufeinanderfolge. Trommeln oder ein anderes rhythmisches Geräusch erhöhte die Schönheit und Mannigfaltigkeit der Bilder. In 2 Fällen standen die Visionen unter Willenscontrole, einmal konnten sie von anderen Personen suggerirt werden. Intelligenz und Wille schien bei manchen Versuchsobjecten nicht beeinflusst, andere zeigten Langsamkeit im Denken und eine gewisse Unbeholfenheit im Ausdruck. In allen Fällen bestand Kopfschmerz und Pupillenerweiterung, die 12—24 Stunden lang anhielt, und ferner ein Schwächegefühl in den Muskeln, Verlust des Zeitsinnes und eine grössere oder geringere Wirkung auf den Magen, die sich als Gefühl von Unbehaglichkeit und Vollsein oder durch Nausea, ja Erbrechen äusserte.

Als den hauptsächlich wirksamen Bestandtheil der Droge werden von Prentiss und Morgan weniger die Alkaloide als vielmehr die Harzkörper angesehen.

Weitere Versuche sind mitgetheilt von S. Weir Mitchell und Eshner[1]), die ein Fluidextract benutzten, von dem eine Drachme einem Stück Mescal entsprach. Der erstere Beobachter, der 6½ Drachmen genommen hatte, beschreibt sehr schöne und phantastische Visionen von Sternen und Farbenflecken, Landschaften und Architecturbildern. Menschliche Gestalten wurden nicht wahrgenommen, obwohl der Wille sich darauf richtete. Unter den Farben fehlten blau und gelb. Von sonstigen Symptomen sind zu erwähnen: Unbehagliches Gefühl im Magen und Hinterkopfschmerz, das Gefühl gesteigerten Kraftbewusstseins in körperlicher und geistiger Hinsicht. Die Folgen der Mescalvergiftung bestanden in Schlaflosigkeit, Magen- und Kopfschmerz.

Eshner beobachtete nach Genuss von etwas über 3 Drachmen Fluidextract zunächst Pulsverlangsamung von 78 auf 59 Schläge, sodann Uebelkeit, körperliche und geistige Unfähigkeit zu arbeiten. Die Visionen beschreibt Eshner als kaleidoskopisch und nicht sehr lebhaft, aber deutlich. Es wurden Frescowerke, Tapetenmuster, Parkettmuster, Waffenröcke, Schilder u. s. w. beobachtet. Die Bilder enthielten alle Farben. Die Pupillen waren erweitert, und die Patellarreflexe erhöht. Ausser Schlaflosigkeit bestanden keine üblen Nachwirkungen.

Schliesslich liegen noch Mittheilungen von Ellis[2]) über die Mescalvergiftung vor. Nach Genuss eines Infuses, das mit 3 Mescals

1) British Med. Journ. 1896. II. p. 1625.

2) The Lancet. 1897. I. p. 1540.

bereitet war, traten mehrstündiges Kopfweh, Verminderung der Pulsfrequenz, Nausea und ein Gefühl ungewöhnlicher geistiger und körperlicher Energie auf, das aber schnell vorüberging. Die Nachbilder waren deutlicher und dauernder als gewöhnlich. Die Visionen traten nach 3 Stunden auf; sie sind bei geschlossenen Lidern und im dunkeln Raum auch bei geöffneten Augen wahrnehmbar, im letzteren Falle aber nicht so glänzend. Mit geöffneten Augen werden violette und grüne Schatten gesehen. Ausser der schon erwähnten Nausea beschreibt Ellis als besonders unangenehm einen Druck auf den Thorax und das Gefühl erschwerter Bewegungen. Die Nachwirkungen bestanden nur in leichtem Kopfweh. Immerhin waren die unangenehmen Begleiterscheinungen so stark, dass Ellis ebenso wie Weir Mitchell bemerken, sie hätten keine Neigung, den Versuch zu wiederholen.

Wenn ich nun zur Schilderung meiner eigenen Versuche übergehe, so sei vorausgeschickt, dass sie zunächst den Zweck hatten, die Wirkung des Pellote auf den Menschen überhaupt kennen zu lernen, sodann aber hauptsächlich den Bestandtheil der Droge festzustellen, dem diese seltsame Wirkung zuzuschreiben ist. Die Versuche sind sämmtlich an mir selbst angestellt worden.

Versuch am 5. Juni 1897.

Ich nahm zwischen 10 h. 15 m. bis 10 h. 45 m. Vormittags ein alkoholisches Extr. spissum in Oblaten, das einer Menge von 16,6 g Droge (ungefähr = 5 Stück Mezcals) entsprach. Die Pulsfrequenz, die im Beginn des Versuches 76 war, ging im Verlauf von 2 Stunden auf 56 herunter, um dann wieder auf die Norm zu steigen. Ungefähr 1/2 Stunde nach der letzten Dosis traten Uebelkeit, Hinterkopfschmerz, starkes Schwindelgefühl und Schwerfälligkeit der Bewegungen ein. Sehr bald darauf (12 h. 18 m.) wird das Sehen undeutlich, die Pupillen sind mässig dilatirt. Die Nausea nimmt zu; beim Mittagessen völliger Mangel an Appetit. 1 h. 30 m. werden bei geschlossenen Lidern die ersten Farbenerscheinungen wahrgenommen: Dunkelblaue Streifen, dann ein Laubengang mit rothen und gelben Blumen. Beim Lesen, das wegen der Pupillendilatation mit Anstrengung verknüpft ist, erscheinen auf dem Papier, gewissermaassen hinter den Buchstaben blassviolette und grüne Flecke, wie ein zartes Tapetenmuster.

1 h. 50 m. legte ich mich im verdunkelten Zimmer nieder und schloss die Augen. Die Nachbilder waren trotz der Dunkelheit auffallend scharf und von langer Dauer. Es zeigten sich häufig an Nachbilder anschliessend eine Reihe farbenprächtiger Bilder, die theils Teppichmuster und Mosaiken darstellten, theils aus verschlungenen sich blitzschnell bewegenden farbigen Bändern bestanden. Es schossen ferner farbige Strahlen von grosser Helligkeit im Bogen über das dunkle Gesichtsfeld, ungefähr wie Feuerwerkskörper, aber mit grösserer Schnelligkeit. Es waren alle Far-

ben vertreten. An diese Erscheinungen schloss sich eine Reihe schöner Landschaften, die sich vor Allem durch wunderbare Farbeneffecte auszeichneten. So sah ich z. B. die Strandpromenade von Nervi, über die Mauer hingen Bäume herüber von einer merkwürdig satten rothen Färbung. Uebrigens war dies das einzige bekannte Bild, was gesehen wurde. Einen Einfluss auf die erscheinenden Gegenstände konnte ich trotz aller Willensanstrengung nicht ausüben; ebenso konnte ich meine Gedanken auf irgend einen abliegenden Punkt concentriren, während die Visionen blitzschnell abwechselten. Rhythmische Geräusche oder Musik hatte auf die Bilder insofern Einfluss, als sie sich dann im Tacte bewegten. Ich hatte dann öfters die Vorstellung, als ob grössere Menschenmassen, Soldaten u. s. w. vorbeimarschirten, ohne einzelne Individuen unterscheiden zu können. Mehrmals sah ich auf dunklem, glänzendem Grunde violette dicke verzweigte Wurzeln und Fasern, die stark gefüllten Venen glichen. Häufig gestalteten sie sich zu dem Netz hoher gothischer Gewölbe mit wechselnden Farben. Oefters sah ich auch das Innere reich geschmückter Festsäle, deren Friese, Wände und Kronleuchter mit farbigen Edelsteinen, Opalen und Perlen geschmückt waren. Hierbei war es seltsam, dass die Decke sich bisweilen unten oder senkrecht seitwärts zu befinden schien, wodurch ein heftiges Schwindelgefühl und verstärkte Uebelkeit hervorgerufen wurden.

Die Architecturbilder erschienen plastisch, während die Landschaftsbilder meist den Eindruck machten, als seien sie auf einen mit grobem Stoff bespannten Schirme projicirt.

Sobald die Augenlider geöffnet wurden, verschwanden die Visionen. Die Uebelkeit, das Schwindelgefühl, der Kopfschmerz und ein Gefühl der Beklemmung auf der Brust blieb bestehen. Trotzdem war die Stimmung heiter erregt, und eine Neigung zum Lachen vorhanden. Ich hatte das Gefühl, als ob ich sehr laut spräche, meine Gehörswahrnehmung war herabgesetzt, alle Stimmen klangen wie aus der Ferne. Das Bewusstsein war während des ganzen Versuches klar, und die Verstandeskräfte unbeeinflusst.

Ein sehr auffallendes Symptom war der Verlust des Zeitsinnes: Einige Minuten wurden auf 1/2 Stunde geschätzt. Der 10 Minuten lange Weg von der Wohnung zum Laboratorium erschien endlos lang.

Die Fähigkeit, beim Schliessen der Augen Visionen zu sehen, blieb ungefähr bis 5 h. 45 m., also 4 Stunden bestehen. Zuletzt erschienen die Farben ganz matt, und ich sah nur schwach begrenzte farbige Flecke. Die unangenehmen Begleiterscheinungen schwanden bis auf ein leichtes Schwindelgefühl und die Pupillendilatation. Appetit stellte sich ein, und der Schlaf in der Nacht war ruhig und ununterbrochen.

Durch diesen Versuch waren die von den bisherigen Beobachtern geschilderten Symptome in der Hauptsache bestätigt: Das Auftreten farbiger Visionen mit Pulsverlangsamung, Pupillendilatation, Verlust des Zeitsinnes, Nausea, Schwindel und Kopfschmerz.

Weiterhin musste zunächst festgestellt werden, ob der wirksame

Bestandtheil eines der Alkaloide sei. Dies geschah am besten dadurch, dass der Rückstand der Chloroformausschüttelung, in die sämmtliche Alkaloide übergehen, zur Anstellung eines Versuches benutzt wurde.

Das alkoholische Extract von 50 g Mescal-Buttons wurde nach Entfernung des Alkohols mit Wasser aufgenommen, die Lösung mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt und dann so lange mit Chloroform geschüttelt, als dieses noch etwas aufnahm. Nachdem das Chloroform abdestillirt worden war, blieb ein syrupöser Rückstand, der alle Alkaloide und etwas Harz enthielt. Um Letzteres abzutrennen, behandelte ich den braunen Syrup mit warmem Wasser und setzte bis zur neutralen Reaction verdünnte Schwefelsäure zu, hierdurch gingen alle Alkaloide in Lösung. Die ungelöst gebliebene Harzmenge betrug 0,45 g. Die Alkaloidlösung wurde eingedampft und schliesslich im Exsiccator eingetrocknet. Es hinterblieb eine 3 g schwere krystallinische Masse, die sämmtliche Alkaloide als schwefelsaure Salze enthielt.

Zunächst war die Frage zu beantworten, ob das Harz die Substanz sei, die die Visionen hervorruft.

Versuch am 21. Juli 1897.

11 h. 17 m. nahm ich 0,15 g Harz in Oblate entsprechend 16,67 g Droge. Puls war 78 in der Minute.

11 h. 23 m. Leises Kopfweh. Puls = 70.

12 h. 30 m. Müdigkeitsgefühl. Schwere der Extremitäten. Puls 68.

Innerhalb einer Stunde waren sämmtliche Symptome geschwunden. Visionen waren nicht sichtbar.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass das Harz nicht die eigentliche wirksame Substanz ist. Allerdings besitzt es eine gewisse physiologische Wirksamkeit, doch darf uns das nicht überraschen, da es, wie oben ausgeführt wurde, wahrscheinlich ein Gemenge veränderter Alkaloide darstellt.

Ueber die Wirksamkeit der Alkaloide sollte folgender Versuch Aufklärung geben.

Versuch am 23. Juli 1897.

12 h. 9 m. 1,0 g Alkaloidsulfat (entsprechend 16,67 g Droge) in Wasser gelöst eingenommen. Puls = 76.

12 h. 33 m. Hinterkopfschmerz, Schwere in den Gliedern. Puls = 72.

12 h. 45 m. Puls = 66.

1 h. — m. Puls = 60. Nausea.

1 h. 15 m. Puls = 68. Auf dem Papier erscheinen beim Lesen grüne und violette Flecke, ebenso, wenn ich gegen den hellen Himmel sehe. Beim Schliessen der Augen treten Visionen auf, zunächst noch blass, aber allmählich schärfer und glänzender werdend. Sie bestehen

diesmal weniger aus Landschaftsbildern, sondern vorwiegend aus kaleidoskopischen Figuren, Teppich- und Stoffmustern, prächtigen Kleidungsstücken und Architecturbildern. Blau ist wenig vorhanden, wesentlich Orange, Roth, Grün und vereinzelt Gelb. Im vollständig verdunkelten Raum (photographisches Dunkelzimmer) konnte ich sie diesmal mit offenen Augen sehen, aber nicht so lebhaft und deutlich wie bei geschlossenen Lidern. Die Möglichkeit, sie wahrzunehmen, blieb in diesem Versuch ausserordentlich lange bestehen. Noch am Morgen des folgenden Tages traten bei geschlossenen Augen farbige (grüne und violette) Flecke auf.

Die übrigen Symptome: Dilatation der Pupillen, Schwindelgefühl, äusserst quälende Nausea, die bis gegen 8 Uhr diesmal anhielt, Verlust des Zeitsinnes, undeutliches Hören, Gefühl von Abgeschlagenheit in den Gliedern waren in gleicher Weise wie im Versuch vom 6. Juli vorhanden. Sie schwanden nach und nach im Laufe des Abends, nur die Pupillen waren am nächsten Morgen noch etwas erweitert. Auch während dieses Versuches bestand keine Trübung des Bewusstseins, aber es machte mir Mühe, beim Rechnen und Sprechen die Gedanken zu concentriren. Das Sprechen selbst ging etwas langsam und schwerfällig von statten.

Das wichtige Ergebniss des eben geschilderten Versuches, der in den Hauptsachen mit dem vom 6. Juli ganz übereinstimmt, besteht darin, dass durch die Alkaloide der Droge derselbe physiologische Effect erzielt wurde, wie durch die Mescal Buttons selbst. Demnach musste eine dieser Basen jene eigenthümlichen Wirkungen auf den Sehapparat haben, und es war die weitere Aufgabe gestellt, durch Versuche mit den isolirten Alkaloiden am Menschen den wesentlich wirksamen Bestandtheil ausfindig zu machen.

Das Mezcalin ruft in Dosen von 0,02—0,08 g des Chlorhydrates eine Verlangsamung des Pulses, Kopfschmerz und das Gefühl von Abgeschlagenheit der Glieder hervor. Erscheinungen, die, je nach der Grösse der Dosis, eine bis mehrere Stunden bestehen blieben.

Nach 0,1 g Chlorhydrat fiel die Pulsfrequenz von 82 innerhalb von 3 Stunden auf 64 und begann danach wieder zu steigen. Es bestand Kopfweh, Schwere in den Gliedern und ein leichtes Gefühl von Uebelkeit und Fülle des Magens. Nach 3 Stunden glaubte ich, bei geschlossenen Augen Visionen zu sehen, war aber meiner Sache nicht ganz sicher.

Es wurde daher ein weiterer Versuch mit noch höherer Dosis angestellt.

Versuch am 23. Nov. 1897.

11 h. 45 m. Vorm. Bei einer Pulsfrequenz von 78 nahm ich 0,15 g Mescalin. hydrochloric. Der Puls fiel bis auf 66 Schläge um 1 h. — m.



12 h. 6 m. Eingenommenheit des Kopfes. Lichtscheu. Mässig erweiterte Pupillen.

12 h. 45 m. Hinterkopfschmerz. Schwindel, schwere Extremitäten.

1 h. — m. Uebelkeit. Jedoch Appetit zum Essen.

1 h. 50 m. Pulsfrequenz = 72.

2 h. — m. Beim Lesen erscheinen auf dem Papier violette und grüne Flecke. Bei geschlossenen Augen treten Visionen auf: Zuerst undeutlich begrenzte violette und grüne Flecke, dann Teppichmuster, Kreuzgewölbe u. s. w. Ab und zu schweben einzelne Punkte in den leuchtendsten Farben über das Gesichtsfeld. Im Allgemeinen sind die Erscheinungen nicht ganz so scharf, wie bei den beiden vorhergehenden Versuchen. Später werden aber ebenfalls Landschaften, Säle, Architecturbilder (z. B. mit Blumen geschmückte Pfeiler) wahrgenommen. Die Visionen konnten bis gegen 5 h. 30 m. beobachtet werden. Die Uebelkeit war stellenweise sehr quälend, ebenso das Schwindelgefühl. Der Zeitsinn war in den ersten Nachmittagsstunden herabgesetzt. Abends bestand völliges Wohlbefinden, Appetit, keine Schlaflosigkeit.

Anhalonidin bewirkt in Dosen von 0,1—0,25 g des chlorwasserstoffsauren Salzes etwas Schläfrigkeit und ein dumpfes Gefühl im Kopfe. Der Puls blieb unbeeinflusst. Visionen waren nicht zu sehen.

Anhalonin. 0,1 g des Chlorhydrates rief bei mir ausser geringer Schläfrigkeit keine deutliche Wirkung hervor.

Lophophorin. Dass dieses Alkaloid, das nur in so geringer Menge in der Droge enthalten ist, an der Wirksamkeit in hervorragendem Maasse betheiligt sei, war von vornherein unwahrscheinlich. Ein Versuch zeigte, dass 0,02 g Lophophorinchlorhydrat nach 15 Minuten einen starken schmerzhaften Druck im Hinterkopf und Hitze und Röthung im Gesicht bewirkten. Ausserdem trat eine geringe Verminderung der Pulsfrequenz auf (von 78 auf 70 Schläge). Sämmtliche Erscheinungen waren bereits nach 40 Minuten wieder verschwunden.

Aus den angeführten Versuchsergebnissen geht hervor, dass ausschliesslich das Mezcalin die wesentlichen Symptome der Mescalvergiftung hervorruft, dass es vor allen Dingen allein die bisher ohne Gleichen dastehenden Visionen verursacht. Wie der Versuch vom 23. Nov. lehrt, bewirken 0,15 g Mezcalinchlorhydrat einen Symptomencomplex, der nur in wenigen Punkten von dem bei dem Versuch mit der Droge selbst gewonnenen Resultate abweicht. Uebereinstimmend finden sich die Verlangsamung des Pulses, die Erweiterung der Pupillen, der Kopfschmerz, das Schwindelgefühl, die erschwerten Bewegungen der Extremitäten, der Verlust des Zeitsinnes und — was die Hauptsache ist — die charakteristischen

Visionen. Dass sie in dem Mezcalinversuch sich nicht ganz so lebhaft und glänzend zeigten, wie in den vorhergehenden Experimenten, kann von 2 Ursachen abhängig sein. Das Wahrscheinlichste ist, dass die Dosis noch etwas zu niedrig gewählt war, und dass eine etwas höhere Gabe — etwa 0,175 g Chlorhydrat oder 0,2 g Sulfat — die Visionen ebenso schön hervorrufen wird, als die Droge selbst. Eine andere Möglichkeit ist die, dass auch die übrigen Alkaloide eine Rolle beim Mezcalrausch spielen, obgleich für diese Anschauung nach den negativen Versuchen und in Hinblick auf das wesentlich geringere Mengenverhältniss, in der diese Stoffe in der Droge vorkommen, wenig spricht.

Der Versuch, die Mezcalinwirkung eingehend discutiren zu wollen, wäre nach den wenigen Experimenten ein vergebliches Unternehmen. Hier liegen für den Physiologen und experimentellen Psychologen dankbare Aufgaben vor. Dass es sich wesentlich um Wirkungen auf das nervöse Centralorgan handelt, ist sehr wahrscheinlich, obwohl eine Erregung des peripherischen Sehapparates nicht ausgeschlossen ist. Es sei in dieser Hinsicht noch erwähnt, dass in dem Versuch vom 23. Nov. Herr Privatdocent Dr. Krückmann, 1. Assistent der Leipziger Augenklinik, die Liebenswürdigkeit hatte, mich zu untersuchen und weder eine allgemeine Gesichtsfeldbeschränkung, noch eine solche für Farben feststellen konnte.

Die Frage, ob das eine oder andere der Mezcalalkaloide therapeutisch verwendbar ist, möchte ich vorläufig noch offen lassen. Bezüglich des Mezcalins dürfte sie wohl zu verneinen sein.

Weir Mitchell und ebenso Ellis glauben, dass die Droge auch unter den cultivirten Völkern als Berauschungsmittel populär werden wird. Nach meinen Erfahrungen halte ich das nicht für wahrscheinlich, weil die Nebenwirkungen derartig sind, dass sie den Genuss der schönen Visionen sehr beeinträchtigen.

Anhang.

Da sich bei der Untersuchung von 4 Cacteenarten in jedem Falle die Anwesenheit von Alkaloiden hatte nachweisen lassen, schien es interessant genug, noch andere Cacteengattungen in dieser Hinsicht zu erforschen. Die Ergebnisse möchte ich hier anschliessen, nachdem bereits auf der Frankfurter Naturforscher-Versammlung kurz darüber berichtet worden ist.[1]) Es sei vorausgeschickt, dass die Untersuchungsmethode stets die gleiche war: Extraction mit ammoniakalischem Alkohol, Aufnahme des vom Alkohol befreiten Auszuges mit

1) Vgl. Apotheker-Ztg. 1896.

Wasser, Ausschütteln bei alkalischer Reaction mit Aether und eventuell mit Chloroform.

I. Cereus peruvianus.

Untersucht wurden 20 Exemplare im Gesammtgewichte von 1747 g. Nach dem Abdestilliren des Aethers blieb ein geringer, gelblicher Rückstand von stark alkalischer Reaction und bitterem Geschmack. Nach Neutralisation mit Schwefelsäure bilden sich schöne lange, sehr hygroskopische Nadeln. Die wässerige Lösung dieses schwefelsauren Salzes giebt mit allen Alkaloidreagentien Fällung, die meist amorph sind. Kaliumwismuthjodid giebt breite, orangerothe Prismen. Nach Zusatz von Platinchlorid scheiden sich beim Verdunsten der Lösung zu Drusen gruppirte feine Nädelchen aus.

Von diesem Alkaloidsulfat erhält ein Frosch 5 mg. Es tritt eine geringe, aber einige Tage anhaltende Erhöhung der Reflexerregbarkeit ein.

Ein anderer Frosch erhält den Rest des Alkaloides. Innerhalb von 10 Minuten zeigen sich heftige tetanische Krämpfe, darnach völlige Lähmung und Tod.

II. Echinocereus mamillosus.

19 Stück im Gewicht von 214 g. Der ätherische Rückstand ist sehr gering, reagirt stark alkoholisch und riecht eigenthümlich narkotisch. Alle Alkaloidreactionen fallen positiv aus.

Ein Theil des Alkaloides, in angesäuertem Wasser gelöst, wird einer Rana esculenta in den Brustlymphsack injicirt. Es bildet sich allmählich eine Narkose aus, das Thier wird immer weniger empfänglich für äussere Reize. Die Respiration steht still. Völlige Lähmung.

III. Anhalonium Visnagra (Echinocactus Visnaga Hook?).

Diese von E. Merck in Darmstadt bezogene Cactee stand mir in einer Anzahl von 9 Exemplaren (1,18 kg) zur Verfügung. Nach der bekannten Methode wird eine sehr kleine Menge eines in farblosen, dicken, an den Enden zugespitzten Prismen krystallisirenden Alkaloidchlorhydrates erhalten.

Diese Krystalle geben mit Erdmann's Reagens eine schöne Rothviolettfärbung. Sublimat, Kaliumcadmiumjodid und Kaliumwismuthjodid bildeten krystallinische Abscheidungen. Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid- und Jodjodkaliumlösung erzeugten amorphe Fällungen.

Wie der folgende Versuch zeigt, ist diese Base physiologisch wirksam.



Versuch am 10. Oct. 1894.

R. esculenta.

3 h. 50 m. 0,01 g des Chlorhydrates werden subcutan injicirt.

4 h. 10 m. Leichte Narkose. Das Thier springt nur auf Reiz.

4 h. 12 m. Die Rückenlage wird beibehalten. Der Sprung ist kurz und träge.

4 h. 17 m. Respiration sehr oberflächlich.

4 h. 40 m. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Spannung der Schwimmhäute.

5 h. 10 m. Leichte tetanische Anfälle. Dieser Zustand dauerte 3 Tage. Nachher war etwa noch 2 Tage eine leichte Erhöhung der Reflexerregbarkeit zu beobachten.

IV. Anhalonium Jourdanianum.

Diese Cactee enthält, wie bereits Lewin fand, ein Alkaloid, das, wie der Ausfall der Salpetersäure-Schwefelsäure-Reaction beweist, den anderen Anhaloniumalkaloiden nahe steht. Da ich in der Lage war, grösseres Material zu verarbeiten (9 Exemplare im Gesammtgewicht von 1,26 kg), so kann ich die Angaben von Lewin noch etwas erweitern.

Nach Abdestilliren des Schüttelätbers verbleibt ein stark alkalisch reagirender, syrupöser Rückstand, der, mit Salzsäure neutralisirt, ein in Tafeln krystallisirendes Salz lieferte, das mit Alkohol gewaschen und daraus umkrystallisirt wurde. Die Ausbeute beträgt 0,4 g. Dieses Chlorhydrat giebt, wie erwähnt, mit Erdmann's Reagens rothviolette Färbung und wird mit concentrirter Schwefelsäure in der Kälte gelb, beim Erwärmen violett, verhält sich also genau wie die Pellote-Alkaloide. Die meisten Alkaloidreagentien erzeugen in der wässerigen Lösung Niederschläge. Krystallinische Verbindungen bilden folgende:

Platinchlorid — goldgelbe Nadeln. Kaliumcadmiumjodid — farblose Prismen. Pikrinsäure — feine Nadeln.

Versuch am 24. Sept. 1894.

10 h. 50 m. R. esculenta erhält 5 mg des Chlorhydrates in den Brustlymphsack.

11 h. 3 m. Sehr verlangsamte Athmung.

11 h. 8 m. Nochmals 5 mg injicirt.

11 h. 30 m. Das Thier hüpft träge und schwerfällig.

11 h. 35 m. Respirationsstillstand. Die Rückenlage wird ertragen.

11 h. 47 m. Die vorderen Extremitäten sind völlig, die hinteren fast gelähmt. Das Thier springt nicht mehr und antwortet auf starke Reize nur mit schwacher Streckung der Hinterbeine.

1 h. — m. Reflectorische Athmung. Die Lähmung lässt nach.

4 h. — m. Die Beweglichkeit ist nahezu normal. Die Rückenlage wird nicht mehr ertragen.



Die braungefärbte Mutterlauge, die im Exsiccator zu einem Syrup eingetrocknet ist, wird mit absolutem Alkohol aufgenommen, in dem sie sich klar löst. Es wird in kleinen Portionen Aether zugefügt, wodurch noch einige Krystalle abgeschieden werden. Als weiterer Aetherzusatz keine Trübung mehr erzeugte, wird von den Krystallen abgegossen und der Aether verjagt. Der braune syrupöse Rückstand krystallisirt nicht, giebt aber sehr deutliche Alkaloidreactionen.

Thierversuche ergeben die Anwesenheit eines stark wirksamen Stoffes, dessen Vergiftungsbild wesentlich anderer Natur, wie das oben geschilderte, ist. Ich führe eines der Versuchsprotokolle an.

Versuch am 25. Sept. 1894.

11 h. 15 m. 5 mg des syrupösen Rückstandes wird einer Esculenta injicirt.

11 h. 35 m. Steifigkeit der Extremitäten, Spreizen der Zehen und andere Zeichen erhöhter Reflexerregbarkeit.

11 h. 40 m. Beim Berühren tetanischer Anfall.

1 h. — m. Sehr starker Tetanus.

1 h. 10 m. Totale Lähmung. Herz schlägt fort.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen ist, dass A. Jourdanianum mindestens 2 Alkaloide enthält, von denen das eine eine lähmende, das andere eine erregende Wirkung, ähnlich der des Anhalonins und Pellotins besitzt. Andererseits ist festgestellt, dass die untersuchte Cactee hinsichtlich ihres Alkaloidgehaltes weit hinter den nahe verwandten A. Lewinii und Williamsi zurücksteht.

V. Mamillaria centricirrha.

Es gelangen 10 Stück im Gesammtgewichte von 788 g zur Untersuchung. Der ätherische Rückstand reagirt alkalisch und schmeckt deutlich bitter. Die Lösung mit schwefelsaurem Wasser giebt mit den meisten Alkaloidreagentien Niederschläge, die, mit Ausnahme des pikrinsauren Salzes, das in Warzen krystallisirt, sämmtlich amorph sind. Die Ausbeute ist sehr gering.

Mit dem Rest des Alkaloides wird ein Froschversuch angestellt, aus dem hervorgeht, dass die Base gar nicht oder nur in sehr geringem Maasse wirksam ist.

VI. Phyllocactus Ackermanni, Phyllocactus Russelianum und Echinocactus myriostigma.

Die Ergebnisse der Untersuchung dieser Cacteen sollen, um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, summarisch behandelt werden. Obwohl die in Arbeit genommenen Mengen nicht unbedeutend waren (z. B. von E. myriostigma 2 Exemplare, zusammen 743 g schwer),



wurden doch überall nur sehr geringe Alkaloidmengen erhalten. Dass Alkaloide wirklich vorlagen, geht aus dem positiven Ausfall der Reactionen mit Kaliumquecksilberjodid, Kaliumwismuthjodid, Jodjodkalium, Phosphorwolframsäure und Pikrinsäure hervor. Einmal, aus E. Russelianum, gelang es, ein in feinen Nadeln krystallisirendes Sulfat zu erhalten. Es mag noch hinzugefügt werden, dass sowohl dieses Alkaloid wie das aus E. myriostigma nicht im Aether, wohl aber in Chloroform löslich ist.

Diese im Ganzen an acht verschiedenen Species angestellten Versuche zeigen im Verein mit den bereits früher erhobenen Befunden, dass in der Familie der Cactaceen Alkaloide, mögen sie nun wirksam oder nicht wirksam sein, ausserordentlich verbreitet sind. Somit reihen sich die Cactaceen ebenbürtig den anderen, durch ihren Alkaloidgehalt hervorragenden Familien der Papaveraceen, Ranunculaceen und Solanaceen an.

Nachtrag bei der Correctur.

Es seien hier noch kurz 2 Mezcalinversuche am Menschen mitgetheilt, die mir durch das Entgegenkommen eines Praktikanten des Institutes ermöglicht wurden. Angewendet wurde diesmal das Mezcalinsulfat in einer Dosis von 0,2 g. Die Wirkung war beide Male im Grossen und Ganzen die gleiche, wie in den oben beschriebenen Versuchen: Pulsverlangsamung, Pupillenerweiterung, Hinterkopfschmerz, Nausea mit Erbrechen und lebhafte schöne Farbenwahrnehmungen, wobei alle Farben gesehen wurden. In einem Versuch waren die Visionen dem Willen unterworfen. Sehr auffallend war auch in diesen Versuchen die lange Dauer der Nachbilder. Sie blieben 50—70 Secunden bestehen. Dagegen konnte eine Beeinflussung des Zeitsinnes niemals beobachtet werden.

XXIII.

Untersuchungen über den Eiweisszerfall im Fieber und über den Einfluss des Hungers auf denselben.

Von

L. Krehl und **M. Matthes**
in Jena.

In einer in diesem Archiv[1]) veröffentlichten Arbeit über die Wärmeökonomie im Fieber haben wir feststellen können, dass dieselbe im Allgemeinen eine einheitliche und jedenfalls eine von der Aetiologie des Fiebers unabhängige ist.

War damit erwiesen, dass es nicht angeht, etwa von ganz verschiedenen Fiebern, die auf verschiedene Weise zu Stande kommen, zu sprechen, so haben uns eine Reihe Beobachtungen, die wir im Laufe der letzten 3 Jahre haben sammeln können, noch mehr in der Auffassung bestärkt, dass das Fieber, und zwar sowohl das Infectionsfieber, wie das aseptische Fieber einen einheitlichen Process darstellen, und diese Beobachtungen möchten wir im Folgenden mittheilen.

Jede Untersuchung über das Fieber hat mit der Schwierigkeit zu kämpfen, dass eine präcise Definition des Begriffes „Fieber" bisher unmöglich war. Aus diesem Grunde schlug Unverricht in der Fieberdebatte auf dem vorletzten Congress für innere Medicin vor, man solle überhaupt den Begriff Fieber als undefinirbar und veraltet fallen lassen und nur noch von Temperatursteigerung sprechen.

Allein abgesehen davon, dass dadurch ganz bestimmt verschiedene Zustände, nämlich Infectionsfieber und z. B. Temperatursteigerung durch künstliche Wärmestauung als einheitliche aufgefasst werden, dass nur das Resultat einer Untersuchungsmethode, der Thermometrirung, für maassgebend erachtet wird, erscheint uns die Unverricht'sche Auffassung fast einem Verzicht auf die Erforschung des Infectionsvorganges gleichzukommen.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII, S. 284.



Gewiss ist Unverricht vollkommen recht zu geben, dass das Gesammtbild der Vergiftung, welches der jeweilig verschiedene Infectionserreger erzeugt, für den Charakter der Erkrankung das Ausschlaggebende ist und nicht die Temperatursteigerung, aber der Umstand eben, dass die meisten und namentlich die acuten Infectionskrankheiten mit Temperatursteigerung, mit dem eigenthümlichen Symptomencomplex, den wir landläufig Fieber nennen, verlaufen, wird immer wieder dazu auffordern, nach einer für die verschiedenen Infectionen gemeinschaftlichen Ursache dieses Bildes zu suchen.

Man hat sich nun vielfach bemüht, im Stoffwechsel Fiebernder eine charakteristische Eigenthümlichkeit zu finden. Es stimmen thatsächlich auch nahezu alle Untersuchungen darin überein, dass die Stickstoffausscheidung, d. h. also die Eiweisszersetzung, im Fieber über die Norm gesteigert ist. Allein schon über die Deutung dieses Befundes gehen die Ansichten auseinander. Die Mehrzahl der Autoren, namentlich Friedrich Müller und v. Noorden, meinen, dass der im Fieber umgesetzte Stickstoff aus 2 Componenten bestehe, einmal der Stickstoffmenge, die durch die Art der Ernährung zur Disposition steht, beziehentlich da der Fiebernde gewöhnlich nur ungenügende Nahrungsquantitäten sich zuführt, der Stickstoffmenge, die aus Organeiweiss zur Deckung des minimalsten Calorienbedarfes eingeschmolzen wird, und andererseits einem Theile Stickstoff der unabhängig davon durch den Zerfall vergifteten Protoplasmas geliefert würde.

Diese Lehre hat aber von anderer Seite Widerspruch erfahren, und namentlich haben May und Hirschfeld betont, dass der erhöhte Eiweisszerfall ausschliesslich der Inanition zuzuschreiben sei, da man denselben, wenigstens in manchen Fällen, durch die zugeführte Nahrung erheblich, fast ebenso, wie beim Gesunden einschränken könne.

Diese beiden Ansichten stehen sich vorläufig noch unvermittelt gegenüber, und dieser Widerspruch kann auch nicht durch die theoretischen Raisonnements von der Verdeckung des pathologischen Eiweisszerfalles durch die Mästung, wie sie v. Noorden anstellt, als gelöst betrachtet werden.

Aber aus der nicht zu bestreitenden Thatsache des erhöhten Eiweisszerfalles im Fieber ist eine charakteristische Eigenthümlichkeit für diesen Zustand überhaupt nicht herzuleiten, denn wir wissen, dass bei einer Reihe fieberlos verlaufender Erkrankungen, z. B. dem Krebs, dem Morbus Basedowii ein Gleiches der Fall ist, und auch für die

Temperatursteigerungen durch Wärmestauung oder den Wärmestich scheint die Stickstoffausscheidung erhöht zu sein.

Daher haben dann die Anhänger der Anschauung vom Zerfall des vergifteten Protoplasmas vielfach daran gedacht, dass vielleicht dieses vergiftete Protoplasma andere Zersetzungsstufen als das gewöhnlich zur Verbrennung gelangende Eiweiss durchliefe, mithin dass der Zerfall des Eiweisses oder eines Theiles desselben nicht nur quantitativ gesteigert sei, sondern vielleicht qualitativ verändert sein könnte.

Solche qualitativen Veränderungen unter pathologischen Bedingungen wären an sich nicht auffällig, ja es sind ähnliche Dinge bekannt, wir erinnern nur an die amyloide Degeneration. Man konnte daher recht wohl eine Reihe intermediärer Producte, welche im Harn von Fiebernden auftraten, z. B. die die Ehrlich'sche Diazoreaction gebende Substanz, für eine derartige Ansicht heranziehen. Allein die bisher bekannten Substanzen dieser Art sind gleichfalls nicht allen Fiebern gemeinsam.

Es ist also bisher kein sicherer Beweis für eine qualitative Veränderung des Eiweisszerfalles im Fieber erbracht. Wir wurden nun auf diese Frage durch unsere früheren Arbeiten direct hingewiesen, und zwar weil wir vielfältig erfahren hatten[1], dass die nicht assimilirbaren Eiweissarten oder Derivate, besonders aber die Hydratationsproducte des Eiweisses, die Albumosen und Peptone, fiebererregend wirken können, es lag also sehr nahe, einmal im Urin von Fiebernden nach derartigen Körpern zu suchen.

Man konnte ja überhaupt den Nachweis einer qualitativen Veränderung des Eiweisszerfalles nur dann zu erbringen hoffen, wenn es gelingen würde, nicht assimilirbare Eiweissderivate im Urin zu finden, da ein Zerfall von Organeiweiss in assimilirbare Producte sich natürlich nur quantitativ durch Steigerung des Stickstoffumsatzes ausdrücken würde. Untersuchungen an fiebernden Patienten der medicinischen Klinik sowohl wie der Poliklinik, die theils wir selbst ausführten, theils auf unsere Bitte Herr Dr. Schultess anstellte, ergaben in der That, dass Fiebernde in fast 90 Proc. durch die wöhnlichen Reagentien nicht coagulable, also die Biuretprobe gebende Eiweissarten im Urin zeigen, dass diese Körper in der Regel auch mit dem Abfall des Fiebers verschwinden (Täuschungen durch Urobilin sind bei der angewandten Methodik ausgeschlossen).

In einigen Fällen haben wir die ausgeschiedenen Körper chemisch einzurangiren versucht[1], es stellte sich heraus, dass dieselben in die

Klasse der Deuteroalbumosen gehören (Krehl und Matthes, Schultess).

Auch die Durchsicht der vorliegenden grossen Literatur über Albumosurie ergab dasselbe Resultat. Die älteren Untersuchungen sind übrigens bekanntlich wegen der unzureichenden Methodik wenig zuverlässig. Hervorheben möchten wir nur, dass Gerhardt bereits im Jahre 1872 betont hat, dass bei Fiebernden regelmässig latentes, (durch Alkohol nicht coagulables) Eiweiss im Urin auftrete. Diese Angabe ist aber später fast völlig vergessen worden.

Bei nicht Fiebernden finden sich Albumosen, soweit unsere Erfahrungen reichen, ausschliesslich bei Leuten mit geschwürigen Processen im Magen-Darmkanal, es erklären sich diese Fälle wahrscheinlich durch directe Resorption im Darm gebildeter Albumosen. Es ist ja bekanntlich neuerdings versucht, den Nachweis von Albumosen im Harn allerdings nach Fütterung mit grossen Albumosenmengen für die Diagnose Geschwür[1]) des Verdauungstractus zu benutzen.

Im Fieber steht die Stärke und der zeitliche Verlauf der Ausscheidung dieser Eiweissarten, die wir vorläufig als Albumosen bezeichnen wollen, nicht in Uebereinstimmung mit der Höhe der Temperatur. Im Allgemeinen verschwinden dieselben allerdings, wie oben erwähnt, mit dem Temperaturabfall. Es ist dieses wechselnde Verhalten nicht weiter auffällig, da sich natürlich Ausscheidung und Production zeitlich nicht absolut zu decken brauchen.

Aehnliche Anschauungen wie unsere sind kürzlich von Harris[2]) ausgesprochen worden, und wir können diese als eine Bestätigung unserer in den Jahren 1895 und 1896 publicirten Arbeiten anerkennen. Principiell wichtig erschien es uns nun, zu sehen, ob diese Körper sich bei Temperatursteigerungen, deren Zugehörigkeit zum Fieber eben zweifelhaft war, finden würden. Zunächst wurden die aseptischen und die durch chemische Acria hervorgerufenen Fieber untersucht.

Einige aseptische Fieber, z. B. nach Knochenbrüchen, hatte bereits Herr Dr. Schultess mit positivem Erfolge untersucht, und speciell diese Angaben sind bereits von anderer Seite[3]) bestätigt worden. Es sollte nach der früheren Anschauung bekanntlich das aseptische Fieber durch eine Fibrinfermentintoxication hervorgerufen werden, also auch durch ein Eiweissderivat. Abgesehen davon, dass Hammerschlag bereits früher in zahlreichen Fällen fieberhafter

1) Zeitschrift für Heilkunde Bd. II, Heft 5.

2) Americ. journal of med. science 1897, p. 1557.

3) Schnitzler und Ewald, Archiv f. klin. Chirurgie Bd. XLIV, S. 112.

Erkrankung Fibrinferment nicht auffinden konnte, ist nunmehr auch durch unsere Untersuchungen wahrscheinlich geworden, dass vielmehr diese nicht coagulablen Eiweissderivate — albumosenähnliche Körper — in directer Beziehung zur Genese des Fiebers stehen.

Man kann sich übrigens leicht überzeugen, dass der Urin von Thieren, bei denen man mittelst Fibrinferment Fieber hervorgerufen hat, Albumosen führt.

Die andere Gruppe aseptischer Fieber, die Temperatursteigerungen nach Injection chemischer Aetzmittel, die namentlich von Winternitz[1]) studirt waren, haben wir aus dem Grunde in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen, weil der eine von uns bereits früher die Erfahrung gemacht hatte, dass nach Jodeinspritzungen in Hydrocelensäcke Albumosurien auftreten. Wir haben Herrn Dr. Haack veranlasst, diese Frage experimentell zu bearbeiten. Die Untersuchungen, die in diesem Archiv veröffentlicht sind[2]), ergeben, dass in der That regelmässig bei den durch subcutane Injection chemischer Acria erzeugten Fiebern Albumosen im Urin auftreten.

Es lässt sich für diese Fälle vielleicht annehmen, dass die im Urin erscheinenden nicht coagulablen Eiweisskörper durch Veränderung des infolge der Argent. nitric. oder Jodwirkung nekrotisirten Materiales entstanden seien, ihr Auftreten im Urin auf einen durch das Fieber qualitativ veränderten Eiweisszerfall zu beziehen, ist nicht nothwendig.

Man wird höchstens auf Grund dieses Befundes es für wahrscheinlich halten können, dass das Fieber bei den subcutanen Einverleibungen chemischer Acria erst durch Vermittlung dieser Albumosen hervorgerufen sei.

Für eine weitere Gruppe aseptischer Fieber ist aber die Herkunft der Albumosurie nicht so plausibel, es sind das die Fieber, die durch subcutane Injection von Bacterienproducten hervorgerufen werden. Wir hatten uns bereits früher überzeugt, dass die durch derartige Körper erzeugten Fieber entgegen unseren ersten Ansichten nicht auf ihren Albumosengehalt bezogen werden können. Die aus Massenculturen von Bact. coli durch Verdauung gewonnenen Albumosen wirken viel stärker, als solche aus indifferenten Eiweisskörpern dargestellten. Sie verlieren übrigens diese stärkere Wirkung, wie wir besonders betonen wollen, bei längerem Liegen wieder. Die abgetödteten Bouillonculturen von Bact. coli (ohne Verdauung) be-

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI, S. 212.

2) Archiv f experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII, S. 175.



wirken in so geringer Dosis kräftiges Fieber, dass ihr Albumosengehalt kaum in Frage kommen kann.

Es fragt sich also, ob bei derartigen Fiebern Albumosurien auftreten, und das ist zweifellos der Fall.

Wir möchten hier einige diesbezügliche Versuche mittheilen.

Ein Meerschweinchen von 504 g Körpergewicht erhält 0,03 g Albumose aus Leibern von Bact. coli.

Anfangstemperatur 38,5, 40,2, 40,5, 39,5, 39,5, 39,2°, zweistündliche Messungen.

Der Urin des Thieres enthielt kein coagulables Eiweiss, gab nach Behandlung mit Alkohol starke Biuretreaction.

Ein Meerschweinchen von 440 g Körpergewicht erhält 0,02 g derselben Albumose.

Temperatur vor der Injection 37,8, dann 40,6, 40,6, 39,6, 39,6, 39,6, 39°, zweistündliche Messungen.

Der Urin dieses Thieres war gleichfalls frei von Eiweiss und gab, mit Alkohol behandelt, starke Biuretreaction.

Es ist nach eigens dazu angestellten Versuchen völlig ausgeschlossen, dass die 2—3 cg einverleibter Albumose im Urin wieder aufgefunden würden, daher müssen die Albumosen im Urin eine andere Herkunft haben. Aehnliche Beobachtungen hat übrigens der eine von uns bereits schon 1895 nach Injection von Tuberculin bei Tuberculösen erheben können.

In einer Reihe von Fällen erhielten wir durch die Güte des Herrn Professor Binswanger Urin von geisteskranken Patienten, bei denen Fieber zu curativen Zwecken durch Injection geringer Menge abgetödteter Bact. coli Bouillonculturen hervorgerufen war, dieselben erwiesen sich regelmässig als frei von Eiweiss, die mit Wasser aufgenommene Alkoholfällung gab kräftig Biuretreaction. Dieser Befund war regelmässig in 20 Untersuchungen.

So sehen wir denn bei Injectionsfiebern sowohl, wie bei verschiedenen Arten von aseptischen Fiebern regelmässig Albumosen im Urin auftreten und damit eine für den fieberhaften Zustand charakteristische Aenderung des Stoffwechsels. Wir wollen keineswegs behaupten, dass diese Albumosen die Ursache des Fiebers seien, so verlockend und naheliegend ein solcher Schluss sein möchte, das Fieber als eine Vergiftung mit derartigen irgendwie in den Organismus gebrachten oder in ihm entstandenen albumosenartigen Eiweisskörpern zu definiren, es mag vorläufig genügen, eine qualitative Verminderung des Eiweissstoffwechsels im Fieber erwiesen zu haben.



Natürlich drängt sich nun die Frage auf, wie verhält sich der Eiweisszerfall bei den Temperatursteigerungen, die gemeinhin nicht zu den fieberhaften gerechnet werden, bei der künstlichen Wärmestauung, bei den nervösen Hyperthermien z. B. nach dem Aaronsohn-Sachs'schen Wärmestich?

Es stehen uns darüber 11 Versuche zur Verfügung, deren Einzelheiten Herr Martin in diesem Archiv beschreiben wird. Das Resultat ist, dass bei Erwärmung von 24stündiger Dauer, bei welcher Temperaturen bis zu 43° erreicht wurden, ebenso wie nach den hohen Temperaturen infolge des Wärmestiches niemals Albumosen im Urin auftraten.

Das Auftreten dieser Körper ist also keinesfalls eine Folge der Temperatursteigerung, wie etwa die quantitative Erhöhung des Stickstoffumsatzes.

Wir glauben daher auf Grund des Fehlens von Albumosen, diese Hyperthermien von den echten Fiebern mit qualitativ verändertem Eiweisszerfall trennen zu sollen.

Allerdings steht der Annahme eines Zusammenhanges der Albumosenvergiftung mit der fieberhaften Temperatursteigerung eine wesentliche Schwierigkeit entgegen, die wir nicht unterlassen wollen zu betonen.

Es stellte sich nämlich bei sehr zahlreichen Versuchen heraus, dass die Erzeugung von fieberhaften Temperatursteigerungen bei gesunden Menschen und Thieren durch Vergiftung mit den von uns dargestellten Deuteroalbumosen nicht immer sicher gelingt.

Wir glauben, individuelle Verschiedenheiten, die gerade für die Höhe des Fiebers eine sehr beträchtliche Rolle spielen, Verschiedenheiten, wie sie durch Alter, Kräftezustand, Kost gegeben sind, und auf welche wir später noch ausführlich zurückkommen werden, für diese Ungleichartigkeit der Wirkung ausschliessen zu können. Denn bei denselben gesunden Menschen und Thieren erzeugte das eine Präparat Fieber, das andere aus dem gleichen Ausgangsmaterial auf minutiös die gleiche Weise isolirte Präparat in derselben Dosirung dagegen nicht.

Es ist nicht zweifelhaft, dass die fiebererzeugende Wirkung der Deuteroalbumosen unabhängig vom Ausgangsmaterial ist, wenigstens für die aus Substanzen nicht bacterieller Herkunft isolirten Albumosen. Wir haben aus derselben Büchse Handelspepton einmal sehr fiebererregende, das andere Mal nicht wirkende Präparate erhalten,

und keine Modification der Darstellungsweise hat uns erkennen lassen, worauf diese Verschiedenheit gegründet sein könnte.

Wir wollen diese sehr mühsamen Versuche, die die Dauer der Dialyse, die Dauer der Einwirkung der Isolationsmittel (Salz, Säure), die schliessliche Concentration betreffen, hier übergehen, da dieselben eben zu keinem brauchbaren Resultate geführt haben, so viel steht fest, dass wir von demselben Ausgangsmaterial einmal stärker, das andere Mal schlechter wirkende Präparate erhielten.

Andererseits wirkten Präparate, die Fieber erzeugten, dann regelmässig gut auch auf verschiedene Individuen, die anderen regelmässig geringer.

Wenn wir nun bedenken, dass die aus Substanzen bacteriellen Ursprunges, aus Leibern von Bact. coli. beispielsweise, hergestellten Albumosen viel stärker wirkten, wie die aus nicht virulentem Material isolirten, so lässt sich der Gedanke nicht von der Hand weisen, dass die fiebererregende Wirkung der subcutan einverleibten Albumosen eventuell auf einer mehr oder minder regelmässig vorhandenen Verunreinigung des Präparates beruhen könne und nicht die Wirkung der Albumosen an sich sei.

Um nun wenigstens einen Anhaltspunkt für die Berechtigung oder Nichtberechtigung einer derartigen Annahme zu haben, beschlossen wir, uns noch einmal an inficirte, und zwar tuberculös inficirte Thiere zu wenden.

Hatte doch der eine von uns in sehr zahlreichen Versuchen auch mit Albumosen verschiedener Herkunft durchaus gleichmässige Resultate, sowohl für die Collapserzeugung nach grösseren, als für die fiebererregende Wirkung nach sehr kleinen Dosen bei derartigen Thieren gesehen und beschrieben. (Archiv f. klin. Med. Bd. LIV u. dieses Archiv Bd. XXXVI.)

Wir können nun auf Grund unserer Versuche in dieser Richtung behaupten, dass zum Mindesten die Erzeugung des gewöhnlich tödtlichen Collapses nach Dosen von 0,5 g die Eigenschaft jeder unserer Deuteroalbumosen war. Die fiebererregende Wirkung bei tuberculösen Thieren erwies sich als gleichfalls fast völlig constant.

Wir führen zum Belege folgende Tabelle an:

Meerschweinchen, seit 3 Wochen tuberculös, haben an Körpergewicht nur zum Theil verloren.

	Anfangs-temp.								
Thier 1 wiegt 525 g, erhielt 0,5 g Albumose aus König's Pept.	39,2	39,7	37,3	35,2	33,4	32 +			
Thier 2 wiegt 553 g, erhielt 0,023 g Albumose aus König's Pept.	39,6	40,4	41,4	41,2	40,6	40,5	40,2	40,1	40,1



	Anfangs-temp.	
Thier 3 wiegt 560 g, erhielt 0,5 g Deuteroalbumose aus Höchst I	39,5	40,8 38,7 36,2 35,3 34 +
Thier 4 wiegt 515 g, erhielt 0,025 g Deuteroalbumose aus Höchst I	40,0	40,5 40,5 39,8 39,2 39,2 38,6 38,7 38,7
Thier 5 wiegt 587 g, erhielt 0,5 Deuteroalbumose aus Höchst II	39,6	38,7 40,4 39,6 39,1 39,8 37,8 37,5 37,3 ist über Nacht gestorben
Thier 6 wiegt 520 g, erhielt 0,75 g Deuteroalbumose aus Höchst II	39,9	39,9 41,1 41 39,8 39,8 39 39,4 39,4
Thier 7 wiegt 502 g, erhielt 0,5 g Deuteroalbumose aus Witte's Pepton	39,7	40,5 37,7 35,5 33,4 32,4 31,0 +
Thier 8 wiegt 438 g, erhielt 0,025 g Deuteroalbumose aus Witte's Pepton	39,6	40,8 39,4 38,5 38,5 38,5 37,6 39,2 39,0.

Die gestorbenen Thiere zeigten in allen tuberculösen Herden heftigste Localreaction.

Es waren die verwendeten Präparate etwa vor 1—2 Jahren hergestellt, wir hatten absichtlich solche gewählt, von denen wir wussten, dass sie beim gesunden Thier kein oder unsicher Fieber erregten.

Des besseren Vergleiches halber haben wir aber mit denselben Präparaten noch einmal gesunde Thiere vergiftet.

	Gewicht	Erhalten	Anfangs-temperatur							
Thier 1	678 g	0,5 g König	38,7	38,2	37,8	39,3	39,3	39,8	39,9	39,5
Thier 2	576 =	0,5 g Höchst I	38,1	39,5	39,8	40,0	40,0	40,2	39,8	39,3
Thier 3	458 =	0,5 g Höchst II	38,0	38,5	39,5	39,0	39,2	39,0	39,0	39,0
Thier 4	369 =	0,5 g Höchst II	37	37	37	37,6	37,5	39,2	39,6	39,4

Man sieht also ein durchaus inconstantes Verhalten seitens der gesunden Thiere.

Dem gegenüber steht das ganz gleichmässige Verhalten tuberculöser Thiere, und dieses letztere veranlasst uns einerseits, zu glauben, dass die Wirkung der Albumosen doch wohl nicht auf wechselnden Verunreinigungen beruhen könne, andererseits, dass bei den tuberculösen Thieren das wirksame Princip sicher im Körper des Thieres vorgebildet sei, und nur durch die Albumoseninjection mobil gemacht und in den Kreislauf gebracht werde.[1])

1) Vergl. Matthes, Ueber Tuberculinreaction. Centralblatt f. klin. Medicin. 1895, Heft 1.



Man könnte nach unseren jetzigen Anschauungen annehmen, dass die in tuberculösen Organen nachweisbaren Deuteroalbumosen und Peptone als bacteriellen Ursprunges besonderer Natur sind, die Allgemeinreaction mithin wohl kaum durch eineneinfachen Additionsvorgang erklärt werden kann.

Bei dieser ungleichmässigen Wirkung der einverleibten Albumose erschien es uns interessant, den Stickstoff-Stoffwechsel quantitativ zu verfolgen, einmal um zu sehen, ob denn diese experimentell erzeugten Fieber gleichfalls mit einer Erhöhung der Stickstoffausscheidung einhergingen, es liegen nämlich in dieser Richtung wenigstens für aseptische Fieber Untersuchungen nicht vor, und dann besonders auch, um zu sehen, welchen Einfluss denn eine Albumoseninjection auf den Stoffwechsel habe, auch wenn sie kein Fieber erzeuge.

Wir haben zunächst an Menschen untersucht, und zwar an einen Studenten, der an fieberlosen gleichgültigen Erkrankungen (Pruritus) litt.

Wir möchten das Protokoll hier folgen lassen:

Versuch I. Stud. B. Anfangs- und Endgewicht 62,5 kg.

Die Temperaturen waren vor der Injection der Albumose normal, lagen zwischen 36,2 und 36,8°. Am Fiebertage, 9 h. Injection von 0,1 g Deuteroalbumose, war der Temperaturgang

9 h.	10 h.	11 h.	12 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.	7 h.	8 h.	9 h.	10 h.
36,3	36,5	36,5	36,6	36,9	37	37,2	38	38,1	37,7	37,8	36,9	36,8	38,3,

am folgenden Tage 8 h. früh 36,8, 8 h. Abends 37,1.

Die Röthung und Schwellung an der Injectionsstelle ist deutlich. Patient hat wenig Appetit und fühlt sich noch angegriffen.

Patient schied bei gleichbleibender Kost, welche er bereits seit 3 Tagen vor Beginn des Versuches nahm, und welche 17,8 g N und etwa 38 Calorien pro Kilo enthielt, aus:

Vorperiode	am Fiebertag
15,06456 g N	17,4944 g N
15,49016 „ „	am Tag darauf
15,4938 „ „	16,4246 g N
46,04852 g N im Harn	33,9190 g N im Harn
6,7842 „ „ im Koth	2,75 „ „ im Koth
52,83272	36,6690

Dabei ist noch zu bemerken, dass Pat. am Fiebertage 49 g Semmeln von seinem vorgeschriebenen Kostmaass übrig liess, und dass, wenn man die für so kurze Perioden wenig brauchbaren Kothwerthe vernachlässigt, die Unterschiede noch bedeutender sind.

Am Fiebertage schnellte die im Harn ausgeschiedene Stickstoffmenge um 2 g in die Höhe.



Man sieht also auch aus diesem Versuche, dass die Stickstoffausscheidung am Fiebertage in die Höhe geht, und zwar um Vieles mehr, als es dem Stickstoff der eingeführten Albumosen entsprechen würde.

Die Stickstoffmehrausscheidung am Fiebertage ist 1—2 g gegenüber dem Stickstoffgehalt von 0,1 g Albumose, der etwa 0,013 N betragen würde.

Noch auffallender sind die Resultate, die wir bei länger dauernden aseptischen Fiebern erhielten, es wurden hierzu Patienten mit Hydrocelen verwendet, denen dann Jodtinctur in den Hydrocelensack gespritzt wurde. Die Pat. antworten auf einen derartigen Eingriff mit mehrtägigem Fieber, und zwar mit continua. Während des Fiebers treten im Urin, wie wir früher nachwiesen, reichlich Albumosen auf und verschwinden mit dem Fieberabfall.

Es gelang in diesen Fällen nicht, die Pat. zur Aufnahme des gewählten Kostmaasses zu veranlassen, so gutwillig sie auch waren.

Wir müssen deshalb das Kostmaass ausführlicher angeben. Auf die Bedeutung der Thatsache, dass diese Pat. mit continua nur schwer zum Essen zu bewegen sind, werden wir später zurückkommen.

Versuch II. Gesunder Mann von 73,5 kg Körpergewicht erhält seit 18. August 1896 folgendes Kostmaass:

		N	Calorien
Semmel . . . 350 g	=	4,9	1018
Filet . . . . 250 „	=	8,5	237
Lachsschinken 70 „	=	2,94	98
Butter . . . 100 „	=	0,1	814
2 Eier . . . . 85 „	=	1,86	110
1/2 Liter Bouillon	=		
10 g Cacao	=	0,12	53
20 g Zucker	=		80
2 Flaschen Selters	=		
		18,32	2410, mithin pro Kilo Körpergewicht 33 Calorien.

Das Kostmaass wurde absichtlich so knapp gewählt, da wir bereits wussten, wie gering der Kranke in einem derartigen Fieber isst.

Vom 20.—22. Aug. schied Patient aus:

16,328 g N
18,655 „ „
17,380 „ „
52,364 g N im Harn
3,698 „ „ im Koth
56,062 g, pro Tag also 18,6 g.

Am 22. erhält Patient die Jodinjection und hat vom 24. Aug. früh bis zum 28. ein nur wenige Zehntel Grade schwankende Continua von 38—38,3°; er schied an diesen Tagen aus:

Am 23. August
18,316 g N im Harn ass volle Kost.

Am 24. August
28,448 g N ass nur 160 g Fleisch, 180 g Semmel, 10 g Schinken, 85 g Butter, 2 Eier, 1/2 Liter Bouillon, 10 g Cacao, 20 g Zucker, 2 Flaschen Selters. 10,44 g N.

Am 25. August
16,9218 g N ass nur 70 g Semmel, 50 g Filet, 20 g Butter, 10 g Cacao, 20 g Zucker, 2 Eier, 1/2 Liter Bouillon, 1 Flasche Selters. 4,66 g N.

Am 26. August
21,315 g N ass nur 100 g Filet, 170 g Weissbrot, 38 g Butter, 2 Eier, 1/2 Liter Bouillon, 10 g Cacao, 20 g Zucker, 7,68 g N.

Am 27. August
17,1405 g N ass nur 230 g Weissbrot, 100 g Filet, 20 g Schinken, 20 g Zucker, 10 g Cacao, 2 Eier, 55 g Butter, 1/2 Liter Bouillon, 2 Flaschen Selters. 9,4 g N.

Also in diesen 5 Fiebertagen 18,316
28,448
16,922
21,315
17,145

$\frac{102,147}{5}$ = 20,429 pro die N im Harn.

7,37 g N im Koth, 1,47 g pro die.

Es ergiebt sich also ohne Weiteres eine recht erheblich auffallende Vermehrung der Stickstoffausscheidung.

Versuch III. Ein kräftiger, gesunder Mann mit Hydrocele von 68,5 kg Körpergewicht erhält als Kost

300 g	Weissbrot	3,9 N
250 »	Filet	8,5 »
70 »	Schinken	2,94 »
10 »	Cacao	0,3 »
20 »	Zucker	0,0 »
100 »	Butter	0,1 »
	1 Ei	0,9 »
2 »	Cakes	0,25 »
	Summa	16,89 N.

Der Injection in den Hydrocelensack wurde ein dreitägiger Normalversuch vorausgeschickt. Vor Beginn dieses hatte Pat. bereits 3 Tage seine Stoffwechselkost genossen.

Am Tage der Operation wurde nicht untersucht. Pat. hatte kein Fieber und hat an diesem Tage noch seine volle Kost genossen. Die nächsten Tage trat eine Continua mit geringen Schwankungen, 38—38,3°, ein. Pat. war während dieser Zeit nicht zu bewegen, die Kost völlig zu geniessen. Es ist im Protokoll angegeben, wieviel weniger er zu sich nahm.

I. Normalperiode.

Im Harn N = 15,372 g
" = 15,478 "
" = 16,299 "
47,149 g
Im Koth N = 4,066 "
51,215 g Ausgabe gegen 50,67 g Einnahme.
pro Tag 17,071 " " " 16,89 " "

Der Patient war also ziemlich im Stickstoffgleichgewicht.

II. Fieberperiode.

Im Harn N = 14,962 g
" = 14,245 "
" = 21,689 "
50,896 g
Im Koth N = 4,182 "
55,078 g Ausgabe.

Diesen Ausgaben stehen aber nur 37,77 g Einnahme gegenüber. mithin pro Tag 18,359 g Ausgabe = 12,59 g Einnahme.

Patient hatte nämlich während des Fiebers weniger gegessen.

Am 9. Juni
20 g Filet = 0,7 g N
100 " Weissbrot = 1,3 " "
70 " Schinken = 2,94 " "
4,94 g N.

am 10. Juni
100 g Weissbrot = 1,3 g N
40 " Butter = 0,0 " "
1,3 g N.

Am 11. Juni
80 g Filet = 2,72 g N
80 " Weissbrot = 1,0 " "
20 " Schinken = 2,94 " "
6,66 g N.

Wir sehen also auch hier eine deutliche Steigerung der N-Ausscheidung, dass ein Theil derselben der mangelhaften Nahrungsaufnahme zuzuschreiben ist, dürfte für die letzten beiden Versuche keinem Zweifel unterliegen, denn die Nahrung der Pat., welche an den Fiebertagen aufgenommen wurde, ist zum Theil an Calorienwerth eine ungenügende.

Wir haben deshalb noch eine Reihe Versuche an hungernden Thieren angestellt.

Es sind da zunächst 2 Versuche an Hunden zu erwähnen, die in mehrfacher Hinsicht interessant sind.

Albumosen aus nichtinfectiösem Material wirkten bei Hunden, wie wir schon aus früheren Versuchen wussten, nicht sicher fiebererregend. Zu dem 1. Versuche wurde nun aus den früher erörterten Gründen eine Albumose gewählt, die vorher am Meerschweinchen controlirt war und sich als äusserst schwach fiebererregend gezeigt hatte.

Die Temperaturen des Meerschweinchens nach subcutaner Injection von 0,5 g Albumose waren:

38,5 39,6 39,8 39,4 39,8 37,8°,

während sonst Meerschweinchen nach Injection mit der gleichen Dose einer gutwirkenden Albumose Temperaturen bis gegen 41° bekommen.

Die Temperaturen des Hundes waren nach Injection von 1,5 g Albumose:

38,5 39,6 39,2 38,9 38,9 38,1 38,0 38,0°.

Der Hund wog gegen 5 kg. Er war in einem Käfig, welcher etwa gelassenen Urin aufzufangen gestattete, doch war dies während des Versuches nicht nöthig, da der gesammte Urin durch einmaliges Catheterisiren mit folgender Auswaschung der Blase gewonnen werden konnte, und der Hund sonst nicht Urin liess. Es war ein weibliches Thier, dem in der üblichen Weise zwecks bequemeren Catheterisirens einige Wochen vor dem Versuche die hintere Vaginalwand gespalten war.

Der Hund schied aus am 1. Hungertage	2,38 g N
" 2. "	1,80 " "
" 3. "	1,59 " "
am Tage der Injection	2,42 " "
am Tage nach der Injection (5. Hungertag)	2,21 " "
am 6. "	1,71 " "

Wir sehen also, auch hier hatte die Injection der Albumose eine zweitägige Steigerung der Stickstoffausscheidung zur Folge, die weit beträchtlicher ist, als es dem Stickstoff der eingeführten Albumose entsprechen würde.

Es ist dies um so auffälliger, als die Temperaturen des Hundes eine fieberhafte kaum zu nennen sind.

Wir wählten daher für einen weiteren Versuch eine bei Meerschweinchen gut fiebererregend wirkende Albumose, die aus Leibern von Bact. coli. hergestellt war. Der Hund erhielt davon 0,1 g.



Ein weiblicher Hund von 7 kg Gewicht. Versuchsanordnung die gleiche wie im vorigen Versuch.

Schied aus am 1. Hungertag	1,57	g N
„ 2. „	1,60	„ „
„ 3. „	1,53	„ „
„ 4. „	1,77	„ „
„ 5. „	1,65	„ „
„ 6. „	1,55	„ „
am Injectionstage (7.)	1,96	„ „
am 8. Hungertage	2,00	„ „
„ 9. „	1,61	„ „
„ 10. „	1,62	„ „

Die Temperaturen des Hundes am Injectionstage waren

38,2 37,6 38,2 38,6 38 38 38,5 38,2 37,8°,

am anderen Morgen 37,5°.

Albumosen konnten im Urin nicht nachgewiesen werden.

Wir sehen hier erstens, dass der Hund im Hungerzustande nicht fieberte, und ferner, dass trotzdem die Erhöhung der Stickstoffausscheidung eine sehr deutliche war. Entsprechend dem Fehlen eines fieberhaften Zustandes waren Albumosen im Harn nicht aufzufinden.

Jede Täuschung über die Ursache des gesteigerten Eiweisszerfalles ist hier an dem hungernden Thiere natürlich unmöglich.

Der Vollständigkeit wegen mögen hier noch einige Versuche an Kaninchen Platz finden, welche sich im Inanitionszustande befinden, obwohl sich Kaninchen zu Stoffwechselversuchen nicht so brauchbar wie Hunde erweisen.

Die männlichen Thiere wurden catheterisirt und nachgespült, sie sassen über Paraffinum liquidum, so dass, wenn sie wirklich einmal spontan urinirten, vom Urin nichts verloren gehen konnte.

Thier 1. Gewicht 2150 g. Hungerzustand.

	1. Tag	0,91 g N	im Harn
	2. Tag	0,80 g N	„ „
Injection.	3. Tag	1,22 g N	„ „
	4. Tag	1,44 g N	„ „
	5. Tag	1,45 g N	„ „

Das Thier war am 3. Hungertage mit 1 g gut wirkender Deuteroalbumose aus Pepton gespritzt; die Temperaturen waren 38,7, 40, 40,4, 39,4, 39,6°.

Thier 2. Gewicht 1,9 kg, sank während des Hungerns auf 1,65.

Am 3. Hungertag schied das Thier aus	0,52 g N.
Am 4. mit 1 g Albumose injicirt.	
Temperatur 38,5—40,1°	1,13 g N.
Am 5. Hungertag	0,55 g N.

Thier 3 wog am 5. Hungertag 1,8 kg, schied aus N = 0,72481 g erhält am 6. Hungertag 1 g Deuteroalbumose.
Temperatur 38,5 — 40,5° in 9 Stunden, schied aus N = 0,7056 g wog aber nur noch 1,7 kg.
Am 7. Hungertag . . . . N = 0,779 g

Thier 4 wog 2,750 kg, schied am 3. Hungertag aus 1,403 g N
„ „ 4. „ „ 1,903 g N
wurde am 5. mit 4 ccm 1 proc. Argent. nitric.-Lösung injicirt, als höchste Temperatur 39,6°, schied aus 2,110 g N

Thier 5 wog 2050 g, schied aus am 3. Hungertag 0,8128 g N
4. „ 0,8190 g N
gespritzt mit 3 ccm 2 proc. Arg. nitric. 5. „ 0,90146 g N
Temperatur bis 39,9°.
6. „ 1,025 g N
wog noch 1750 g.

Thier 6 wog 2,7 kg,

	schied am 1. Hungertag aus	1,4168	g N
	„ „ 2. „ „	2,156	„ „
	„ „ 3. „ „	1,885	„ „
	„ „ 4. „ „	2,04204	„ „
	„ „ 5. „ „	2,8756	„ „
gespritzt mit 4 ccm 1 proc. Argent. nitric. Temperatur 38,4°.	6. Hungertag	3,55	„ „
	7. Hungertag	3,9368	„ „

Man sieht also, aus den Kaninchenversuchen ist ein bindender Schluss nicht zu ziehen. Mit Ausnahme von Thier 3 zeigen die Kaninchen zwar auch eine Steigerung der Stickstoffausscheidung, jedoch ist dieselbe bei Weitem nicht so beweisend, wie bei Mensch und Hund.

Für die Letzteren ergiebt sich aber mit Sicherheit, einmal dass auf Injection von gewöhnlich aseptisches Fieber erregenden Mitteln, die Stickstoffausscheidung erhöht wird, und ferner, dass diese Erhöhung der Stickstoffausscheidung auch dann eintritt, wenn die gewöhnlich fiebererregenden Substanzen die Temperatur des Thieres nicht zu steigern vermögen.

Anmerkung: Erst nach Vollendung dieser Versuche erhielten wir Kenntniss von einer unter Salkowski's Leitung ausgeführten Dissertation.[1])

Heimann ist durchaus zu denselben Resultaten wie wir ge-

1) Felix Heimann, Diss. Berlin 1896.

kommen, auch er fand eine Erhöhung der Stickstoffausscheidung und bestätigte auch die von Matthes bereits früher betonte leichte Gewöhnung — Immunisirung — an subcutane Einführung von Albumosen.

Wir haben sehr viel Mühe darauf verwendet, die Bedingungen kennen zu lernen, unter welchen es möglich ist, dass gemeinhin gut fiebererregend wirkende Substanzen keine Temperatursteigerungen erzeugen. Es ist oben bereits angedeutet, dass es uns nicht gelungen ist, für die verschiedenen Albumosenpräparate die Verschiedenheit der Wirkung zu erklären, wir haben, abgesehen von den Modificationen der Darstellungsmethoden, auf die Concentration der Lösungen, auf das Alter, die Herkunft, den Ernährungszustand, die jeweilige Ernährung der Versuchsthiere genau geachtet, und dabei hat sich uns ein Punkt wenigstens bis zur Gewissheit sichergestellt, nämlich dass hungernde Thiere nicht oder sehr viel schwerer zum Fiebern zu bringen sind, als normal ernährte, wenigstens soweit es sich um aseptische Fieber handelt.

Wir möchten von unseren speciell darauf gerichteten Versuchen folgende vorlegen.

5. November 1895. Meerschweinchen, gesunde starke Thiere, bekommen, um die Wirkung einer Albumose zu prüfen, je 0,5 g Deuteroalbumose aus Fibrin. Zweistündliche Messungen.

	Vor der Injection	nach der Injection		
Thier 1 } gefüttert	38,5	40,2	40,5	40,5
Thier 2 } gefüttert	38,7	40	40,3	40,6
Thier 3 seit 3 Tagen hungernd	39	39	39,3	39,7.

18. November. Gesunde Meerschweinchen.
Thier 1 wiegt 483 g } erhalten je 0,5 g Deuteroalbumose
Thier 2 = 325 g } subcutan.
Zweistündliche Messungen.

	Vor der Injection	nach der Injection					
Thier 1	38,5	40,8	41	41,4	40,6	40	39,5
Thier 2	38,8	40,6	39,7	40,6	39,4	40	40,6.

Dieselben Thiere haben seither gehungert,
wiegen am 22. Nov. Thier 1 414 g } erhalten je 0,5 g derselben
Thier 2 223 g } Deuteroalbumose subcutan.
Stündliche Messungen.

	Vor der Injection	nach der Injection							
Thier 1	38,8	38,6	40,1	40	40,3	39,6	39,6	39	39
Thier 2	37,6	37,6	37,5	37,5	38	38,7	38,5	38,5	38,5.

Die Thiere wurden nunmehr gefüttert.

Thier 1	39	38,8	38,6	38,6	am anderen	38,8
Thier 2	36,1	36,7	36,7	36	Morgen	40,3.

Man sieht also, Thier 1 fiebert zwar, aber wesentlich geringer, um 1,4° weniger, als im gefütterten Zustande.

Thier 2 fieberte überhaupt nicht, wohl aber am anderen Morgen, nachdem es Abends zuvor gefressen hatte, nachträglich.

19. Nov. Wir beschlossen nunmehr, da gegen diesen Versuch von uns der Einwand gemacht wurde, dass, wie früher bereits festgestellt war, an Albumoseninjectionen sehr leicht eine Gewöhnung, eine Art Immunisirung eintritt, die Versuchsanordnung umzukehren, die Thiere also zuerst hungern zu lassen.

Hungerthiere, sehr kräftige Böcke, wogen, bevor sie zum Hungern gesetzt wurden:

Thier 1	667 g	nach dreitägigem Hungern	620 g
Thier 2	678 g	wogen sie	621 g.

Beide erhielten je 0,5 g Deuteroalbumose subcutan.

	Temp. vor der Injection	nach der Injection							
Thier 1	37,2	38,2	37,7	38	39	39,6	39,5	39,5	40,1
Thier 2	38,3	39,5	39,6	40	40	39,2	39,2	39	39,6.

Die Thiere wurden dann gefüttert und maassen am folgenden Morgen Thier 1 39,5°, Thier 2 40,0°.

Dieselben Thiere haben dann 8 Tage lang gefressen und wogen

Thier 1	674 g	sie erhalten beide 0,5 g Deuteroalbumose.
Thier 2	638 g	

	Temp. vor der Injection	nach der Injection							
Thier 1	37,8	38,5	40,1	40,5	40,5	40,5	40,1	39,6	39,5
Thier 2	38,8	40	41	41,5	40,6	40,5	40,8	40,8	40,8.

Wir sehen, auch dieser Versuch giebt das gleiche Resultat.

Wir möchten besonders betonen, dass es sich um sehr kräftige, ausgesuchte Thiere handelte, dass also von einer besonderen Entkräftung der Hungerthiere nicht die Rede sein kann, denn Meerschweinchen über 600 g sind eben sehr starke Thiere.

Bei schwächeren, hungernden Thieren beobachtet man häufiger, dass sie auf die Injection nicht mit Fieber, sondern mit Collaps reagiren, dass sie also sich ähnlich inficirten Thieren, beispielsweise tuberculösen Thieren verhalten. Man kann das leicht aus beifolgendem Protokoll sehen.

12. December. Gesunde Thiere am 3. Hungertag wogen vor dem Hungern 392 und 359 g; sie haben 3 Tage gehungert und erhalten je 0,5 g Deuteroalbumose.

	Temp. vor der Injection	nach der Injection				
Thier 1	37,5	35,6	32	32	32	†
Thier 2	38,5	39,3	39,1	39	37,6	37,6.

Die Section des noch 332 g scchweren Thieres ergab nur eine Röthung des Darmes.

Man sieht aus diesen Versuchen, dass **der fieberlose Zustand der kräftigen Thiere nach einer derartigen Albumoseninjection doch kein normaler ist, vielmehr ein Zustand, der zwischen Fieber und Collaps die Mitte hält**, und jetzt wird es auch verständlich, weshalb derartige Thiere, wie wir oben gesehen haben, trotzdem sie nicht fiebern, eine Erhöhung des Stickstoffzerfalles darbieten. Ein sehr interessantes Gegenstück zu dieser Erfahrung hatten wir früher auf calorimetrischem Wege gewinnen können[1]): an inficirten Thieren stieg (bei Neigung zum Collaps) nach Injection von Albumose zwar die Temperatur, aber die Wärmeproduction blieb unverändert. Solche Beobachtungen zeigen, wie mancherlei Bedingungen erfüllt sein müssen, damit in einem gegebenen Falle ein echt fieberhafter Zustand eintritt und wie viele Uebergänge dieser nach den verschiedensten Richtungen hin hat.

Um nicht nur eine Thierart zu erproben, beschlossen wir, die Versuche an Kaninchen zu wiederholen.

Kaninchen eignen sich für Albumosenversuche im Allgemeinen zwar weniger gut (vergl. darüber unsere früheren Mittheilungen), aber immerhin konnten dieselben Thiere in je 2 Versuchen verglichen und auf diese Weise brauchbare Resultate gewonnen werden.

Wir lassen die Versuche folgen:

Kaninchen im Gewicht von ca. 1600 g. Beide Thiere erhalten erst im gefütterten Zustande je 1 g Albumosen subcutan. Dieselbe Dosis nach viertägigem Hunger.

Thier 1	gefüttert	39,4	Injection	40,6	40,8	41,0	41,4	41	
Thier 2		39,6		40,8	40,8	40,8	40,1	39,1	
				zweistündliche Messungen.					
Thier 1	nach 4 täg. Hunger	38,5	Injection	39,7	39,9	39,9	39,6	39,7	
Thier 2		38,5		35,0	34,6	34,6	34,0	32,0	†
Thier 1	gefüttert	38,7	Injection	40,6	40,8	41,0	40,0	40,0	
Thier 2		39,2		39,8	40,0	40,3	40,9	40,8.	
Thier 1	nach 4 täg. Hunger	39,0	Injection	39,2	39,5	39,2	39,5	38,5	
Thier 2		39,2		39,4	39,7	39,8	39,9	39,5.	

Die Umkehrung des Versuches ergab folgendes Resultat:

Thier 1 nach viertägigem Hunger 38,6 | Injection 39,3 39,5 39,6 38,3.

Thier 1, nachdem es 8 Tage gefüttert ist 38,3 | Injection 39,3 39,9 40,8 40,6 40,6.

Das Verhältniss des Hungers zum Fieber haben wir dann weiter an aseptischen Fiebern geprüft, die durch Substanzen bacterieller Herkunft erzeugt werden können.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII, S. 302.

Es sind die Resultate, sobald man nicht lebende Bacterien nimmt, die gleichen; zum Belage mag folgendes Protokoll dienen:

Meerschweinchen.

Thier 1 hat gehungert, wiegt 410 g } beide erhalten 0,02 g Deutero-
Thier 2 ist gefüttert = 362 g } albumose aus Bact. coli-Leibern.

	Temp. vor der Injection	nach der Injection						
Hungerthier	39,1	40	40,1	39,5	39,1	39	39	39
Gefüttertes Thier	38,8	41	41	41,5	40,5	40,5	40	39,5.

Interessant erschien es uns nun, nachzusehen, wie sich denn tuberculöse Thiere, welche gehungert haben, gegenüber Deuteroalbumoseninjectionen verhalten würden. Derartige Thiere, die nicht gehungert haben, collabiren und sterben bekanntlich auf grosse Dosen Deuteroalbumosen, wie der Eine von uns früher feststellte, während auf kleine Dosen solche Thiere hoch fiebern.

13. December 1895. Tuberculöse Thiere am 23. November 1895 geimpft. Hungern seit 3 Tagen, erhalten Thier 1 0,5 g Deuteroalbumose, Thier 2, 3, 4 je 0,05 g Deuteroalbumose subcutan.

	Temp. vor der Injection	nach der Injection				
Thier 1	38,4	36,6	34	32	†	
Thier 2	38,5	39,8	39,3	40	39,8	38,5
Thier 3	39,2	39,6	38	37	37	38,2
Thier 4	38,5	38,8	39,2	39	39	gefüttert 39,6.

Man sieht, das 1. Thier stirbt an der grossen Dosis unter Temperaturabfall, gleichwie ein gefüttertes, ein Befund, der ja zu erwarten war.

Die anderen Thiere aber zeigen nicht die zu erwartende Temperatursteigerung oder doch nur in sehr geringem Maasse.

Es wurden die drei übrig bleibenden Thiere nunmehr gefüttert und am 16. December, also 6 Tage später, nochmals mit 0,05 Deuteroalbumose injicirt.

	Temp. vor der Injection	nach der Injection				
Thier 2	39,6	40,5	40,6	41	40,3	39,8	
Thier 3	39,5	39,5	40	41,5	41,4	†	
Thier 4	38,6	38,6	39,7	38,5	38,5	40,2	40.

Thier 3 ist unbeachtet, ungewiss zu welcher Zeit gestorben und versehentlich nicht secirt.

Man sieht, Thiere 2 und 3 zeigen nunmehr eine erhebliche, Thier 4 eine, wenn auch verspätete, so doch immerhin vorhandene, fieberhafte Reaction, also auch bei tuberculösen Thieren zeigte sich der Einfluss des Hungers auf das Fieber deutlich.

Für eine 2. Reihe von Versuchen wählten wir als Experimentirthiere Hunde.



Von Albumosenversuchen mag nur der eine hier Platz finden.

9. Januar 1895. Kräftiger Hund von 7 kg bekommt 1 g Deuteroalbumose.

Vor der Injection	nach der Injection
39,4	40,5 40,5 39,9.

Zweistündliche Messungen.

Derselbe Hund hungert seit 3 Tagen, bekommt wiederum 1 g Deuteroalbumose.

Vor der Injection	nach der Injection
38,2	39,3 40,1 39,5 39,3.

Man sieht auch hier wiederum dasselbe Verhältniss, wenn auch nicht so ausgesprochen, wie bei den Meerschweinchen.

Da sich aber mit Albumosen schlecht an Hunden experimentirt, da dieselben, wie wir oben bemerkten, zu ungleichmässig wirken, so schlugen wir nunmehr einen anderen Weg ein. Wir spritzten, um Fieber zu erzeugen[1]), den Hunden 3 g Pepsin in wässeriger Lösung in die Halsvene oder Fussvene. Die Hunde bekommen darnach sicher Fieber. Zu Stoffwechseluntersuchungen eignet sich dagegen diese Methode nicht, da die Hunde häufig Erbrechen und Durchfall bekommen.

Versuch. Mopsbastard: Hat 5 Tage gehungert, erhält 3 g Pepsin intravenös.

Temp. vor d. Injection	nach der Injection
38,2	38,9 38,8 38,8 38,2 38,1

Derselbe Hund wird nun 3 Wochen lang gefüttert und erhält wiederum 3 g Pepsin intravenös.

Temp. vor d. Injection	nach der Injection
38,5	40 40,2 39,5 39

Zweistündliche Messungen.

Weisser Pudel, 12,5 kg schwer, gefüttert, erhält 3 g Pepsin intravenös

Temp. vor d. Injection	nach der Injection
38,4	38,6 38,6 39,2 40,3 40,2 40,2 40 40

Derselbe Hund, nachdem er 6 Tage gehungert hat, erhält wiederum 3 g Pepsin intravenös.

Temp. vor d. Injection	nach der Injection
37,9	38,2 39,3 39,3 39 38,8

Jagdhund, junges Thier, etwa 10 kg schwer, gefüttert, erhält 3 g Pepsin intravenös.

Temp. vor d. Injection	nach der Injection
38,3	39,4 40,3 40,5 39,7 39,7

Derselbe, nachdem er 5 Tage gehungert hat, erhält 3 g Pepsin intravenös; starb, ohne Fieber bekommen zu haben, nach 1 Stunde.

1) Vergl. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV, S. 139.



Wir ersehen also den Einfluss des Hungers bei diesen Hunden in ziemlich der gleichen Weise wie bei den Meerschweinchen.

Hungernde Thiere fiebern, falls die Fieberursache aseptisch ist, weniger hoch oder gar nicht.

Es war nun von ziemlichem Interesse, gerade in Bezug auf die oben angezogenen Ansichten von May und Hirschfeld, denen sich neuerdings auch Fritz Voit angeschlossen hat, nachzusehen, wie sich Thiere verhalten würden, die man mit möglichst stickstofffreier Kost ernährte.

Unsere Hunde erwiesen sich dazu als ganz geeignet. Wir bereiteten ihnen einen fetten Kleister aus Kartoffelmehl, Wasser und Butter, den sie zwar nicht sehr gern, aber doch schliesslich frassen, und wiederholten dann die Fermenteinspritzungen.

Der weisse Pudel vom früheren Versuch frass binnen 6 Tagen 1000 g Kartoffelmehl und 250 g Butter, er frass nicht regelmässig, hat aber gerade am Tage vor dem Versuch seine Nahrung aufgefressen. Derselbe erhielt 3 g Pepsin in die Vene.

Temperatur	nach der Injection					
38,9	38,7	39,9	40	40,2	39,4	38,5.

Es trat also eine deutliche Temperatursteigerung ein.

Ein weiterer Versuch ergab Folgendes:

Wachtelhündchen, erhält 3 g Pepsin nach sechstägigem Hunger.

Temperaturen
39 38,8 38,6 38,6 39,2.

Derselbe wird 5 Tage mit Kartoffelmehl und Butter gefüttert und alsdann die Injection wiederholt.

Temperaturen
39,2 39 39,7 40,1.

Also wieder ein deutliches Steigen der Temperatur.

Augenscheinlich also genügt die Zufuhr von stickstofffreier Kost, um dem Organismus die Fähigkeit wiederzugeben, auf Injection von gemeinhin fiebererregenden Mitteln mit einer Temperatursteigerung zu antworten, eine Fähigkeit, die er im Hunger nicht oder nur in erheblich eingeschränktem Maasse besitzt.

Fassen wir nun zum Schluss die Resultate unserer Untersuchungen zusammen, so ergiebt sich:

1. Dass Albumosurie bei Infections- wie bei aseptischen Fiebern eine constante oder fast constante Erscheinung ist, dass sie dagegen bei Hyperthermien durch Erhitzung oder Wärmestich fehlt.

2. Dass bei aseptischen Fiebern die Stickstoffausscheidung gesteigert ist, mithin mehr Eiweiss zerstört wird. Die Steigerung der Stickstoffausscheidung ist auch dann erkennbar, wenn durch Injection eines gewöhnlich fiebererregenden Mittels eine Temperatursteigerung nicht eintritt.

3. Es ist sehr wahrscheinlich, dass der Symptomencomplex des Fiebers einer Vergiftung mit den Producten eines qualitativ veränderten Eiweisszerfalles entspricht.

4. Ein mehrtägiger Hunger hindert das Zustandekommen der Temperatursteigerung bei aseptischen Fiebern endweder gänzlich oder doch wenigstens sehr beträchtlich.

Dagegen genügt stickstofffreie Kost, um die Fähigkeit, die Temperatur zu steigern, wieder herzustellen.

Nachtrag.

Während der Correctur ist eine Arbeit von Herrn Professor Stokvis in Amsterdam: „Ueber die Bedeutung der Biuretreaction im Menschenharn" erschienen, worin derselbe nach einer Kritik der Methoden von Hofmeister, Devoto und Salkowski zu dem Schlusse kommt, dass sämmtliche positiven Befunde von Biuretreaction nicht auf Gegenwart von Albumosen oder Peptone zurückgeführt werden dürften, sondern sich durch Mitfällung von Urobilin hinreichend erklären liessen.

Wir möchten demgegenüber bemerken, dass der Einwand von Stokvis für die von uns, sowie von Schultess, Haack und Martin gewählte Methode der Alkoholfällung nicht zutreffend ist, da Urobilin in Alkohol sehr leicht löslich ist und eine Mitfällung von Urobilin daher völlig ausgeschlossen erscheint.

Wir müssen deswegen unsere Befunde von Albumosurie, als durchaus zu Recht bestehend, aufrecht erhalten. Dagegen ist Stokvis vollkommen zuzugeben, dass ein Fall von echter Peptonurie bisher noch nicht beobachtet ist. Eine ausführliche Kritik der Methoden des Nachweises von Pepton und Albumosen hat der eine [2]) von uns vor einigen Jahren mitgetheilt und ist zu demselben Schlusse gekommen.

Theoretisch dagegen ist die Möglichkeit eines solchen Befundes recht wohl denkbar, seitdem der eine von uns echtes Pepton, wenn auch in geringen Mengen (vergl. die eben citirte Arbeit) in verkästen Lymphdrüsen auffand und seitdem kürzlich Neumeister [3]) in einer Dermoidcyste sogar reichliche Mengen von echtem Pepton nachwies.

---

1. Stokvis: Zeitschrift für Biologie. Neue Folge. Bd. XVI, S. 466.
2. Matthes: Zur Chemie des leukämischen Blutes. Berliner klin. Wochenschrift 1894, Nr. 23 u. 24.
3. Neumeister: Lehrbuch der phy. Chemie, 2. Aufl., S. 863.

XXIV.

Aus der medicinischen Klinik zu Jena.

Ueber den Einfluss künstlich erhöhter Körpertemperatur auf die Art des Eiweisszerfalles.

Von

Dr. Alfred Martin.

Die folgenden Zeilen sind ein Auszug aus meiner Dissertation und sollen die experimentellen Belege für das sehr bemerkenswerthe Fehlen der Albumosurie bei Temperatursteigerungen bringen, die durch künstliche Erwärmung oder durch Wärmestich hervorgerufen waren. Ich kann für die Bedeutung dieser Frage auf die vorstehende ausführliche Arbeit von Krehl und Matthes verweisen und will daher auf eine Besprechung der bislang aufgestellten Fiebertheorien Verzicht leisten, namentlich nicht noch einmal auf die der Liebermeister'schen Auffassung gegenüber möglichen Einwände eingehen.

Es sollen vielmehr nur mit wenigen Worten die Thatsachen hervorgehoben werden, die zur Anstellung der unten angeführten Versuche Veranlassung gaben.

Durch hier an der Klinik und Poliklinik ausgeführte Untersuchungen war nachgewiesen worden, dass Eiweissderivate, speciell die Hydratationsproducte des Eiweisses, die Albumosen bei subcutaner Einverleibung Fieber erzeugen können, es war andererseits erkannt, dass sowohl bei Infections- wie bei aseptischen Fiebern fast regelmässig im Urin Albumosen zur Abscheidung gelangen, die im Harn nicht fiebernder Kranker bis auf wenige Ausnahmen fehlen.

Es lag also sehr nahe, nunmehr die Temperatursteigerungen durch künstliche Wärmestauung und durch Wärmestich in dieser Richtung hin zu untersuchen. Gern hätte ich auch nervöse Fieber, wie z. B. das Catheterfieber, geprüft, aber es ist ein geeigneter einwandfreier Fall mir bisher nicht zur Beobachtung gekommen.



Zu allen Versuchen wurden ausgewachsene, männliche Kaninchen benutzt. Das Gewicht betrug im Durchschnitt 2 kg.

Es wurden 6 Versuche mit Wärmestich (Versuch I—VI) und fünf bei Aufenthalt im Wärmeofen (Versuch VII—XI) angestellt.

Bei beiden Versuchsreihen blieben die Kaninchen 24 Stunden im Käfig. Abweichungen davon sind bei den einzelnen Versuchen bemerkt worden. Während des Versuches hungerten die Thiere, dagegen wurde Wasser gereicht.

Die Temperaturmessungen wurden im Rectum ausgeführt. Dabei wurde das Thermometer 5 cm ins Rectum eingeführt. Es blieb 5 Minuten liegen. Die Messungen erfolgten meistens stündlich.

Die erzielten Temperaturschwankungen betrugen beim Wärmestich:

3,4°, 1,5°, 2°, 2°, 2,1°, 1,9°,

bei der Temperaturerhöhung im Wärmeofen:

2,6°, 1,7°, 2,5°, 2,8°, 3,9°.

Bei einigen Versuchen sind sie wahrscheinlich noch grösser gewesen. Es wurde jedoch nur bis gegen 10 h. Abends gemessen. So war sicher bei Versuch VIII, bei dem das Thier 9 h. 15 m. Abends 40,7° zeigte und in der Nacht ad exitum ging, die Temperatur viel höher, als die letzte Messung angiebt. Auch bei Versuch XI, bei dem als letzte Temperatur 43,1° angegeben ist, war sie vielleicht höher, da das Thermometer nach kurzer Zeit aus dem Rectum entfernt wurde, um durch Abkühlen in kaltem Wasser den Tod des Thieres zu verhindern. Bei den Versuchen durch Wärmestich ist höchstwahrscheinlich die Schwankung von 1,5° zu gering (Versuch II); denn nach der hier als höchste angegebenen Temperatur von 40,7° erfolgte äusserer Umstände halber 2½ Stunde keine Messung mehr; die dann vorgenommene Messung zeigte Sinken der Temperatur.

Der Wärmestich wurde in der von Aronsohn und Sachs angegebenen Weise in den medialen Theil des Corpus striatum ausgeführt. Nach leichter Aethernarkose wurde die Haut in der Mitte des Kopfes gespalten, das Periost zurückgeschoben und lateral von der Sutura sagittalis und vor der Sutura coronalis trepanirt. Es wurde immer die rechte Seite benutzt. Das Trepan hatte einen Durchmesser von 7 mm. Nach Spaltung der Dura mit dem Messer, die unter möglichster Schonung der dort liegenden kleinen Venen ausgeführt wurde, erfolgte der Stich mit einer 2 mm starken Nadel bis zur Basis cranii. Die Hautwunde wurde vernäht und mit Watte und Collodium bedeckt. Die Operation geschah unter Wahrung strengster Asepsis. Während der Versuche befanden sich die Thiere im Laboratorium, dessen Temperatur von der eines Wohnzimmers nicht abwich.



Als Wärmeofen wurde ein grosser Brutschrank von 85 cm Länge, 50 cm Breite und 40,5 cm Höhe benutzt. Der Ofen wurde auf 37° C. eingestellt. Die Temperatur konnte jedoch nicht constant gehalten werden und war bald höher, bald tiefer, da der Ofen zur Zufuhr frischer Luft theilweise offen gehalten werden musste.

Der gelassene Urin wurde in Paraffinum liquidum aufgefangen. Am Schlusse jedes Versuches wurde catheterisirt.

Die Untersuchung des Urins auf Albumosen geschah theils nach der Salkowski'schen Methode[1]), theils mittelst der einfachen Alkoholfällung, die bereits früher von Matthes, Krehl und Matthes und Haak angewandt wurde, nach der auch Schultess zum Theil gearbeitet hat.

Sie besteht darin, dass eine bestimmte Menge Urin mit dem zehnfachen Volumen Alkohol gefällt wird. Nach 24 Stunden wird der klar gebliebene Theil des Alkohols abgegossen, der Rest filtrirt und der dem Filter anhaftende Niederschlag mit kochendem Wasser aufgelöst. In der durch den Filter abgelaufenen Lösung wird nunmehr mit den üblichen Methoden auf coagulables Eiweiss und Nucleoalbumine gefahndet, und falls diese Proben negativ ausfallen, eine noch vorhandene Biuretreaction auf Albumosen bezogen.

Was den Nachweis nach Salkowski anbetrifft, so hat Salkowski unterdessen seine Methode als unzureichend für den Nachweis auf Albumosen erklärt[2]), da auch Urobilin durch Phosphorwolframsäure gefällt wird und Biuretreaction zeigt.

Für das Nichtvorhandensein von Albumosen ist dagegen diese Methode nach wie vor beweisend, und da in allen Fällen, in denen der Urin nach Salkowski behandelt wurde, das Resultat negativ war, kommt diese letzte Veröffentlichung Salkowski's für die vorliegende Arbeit nicht in Betracht.

Um ungefärbten Urin zu erhalten, hatte ich das Kaninchen beim 1. Versuche (hier als Versuch VII angegebenen) nach dem bei Haak angeführten Vorschlage von Matthes 24 Stunden hungern lassen. Haak benutzte die Thiere gewöhnlich erst am 3. oder 4. Hungertage. Bei den anderen Versuchen wurde davon abgesehen, da ja die Versuche nicht am hungernden Thiere angestellt werden sollten. Es blieb also nichts anderes übrig, als die dunkle Farbe, die sowohl die Salkowski'sche, wie die Alkoholfällung vom Urin angenommen hatten, zu beseitigen. Der Niederschlag wurde vor Anstellen der

1) Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1897, Nr. 7.

2) Salkowski, Ueber den Nachweis des Peptons (Albumosen) im Harn und die Darstellung des Urobilins. Berliner klinische Wochenschrift 1897, Nr. 17.



Biuretprobe mehrere Male mit thierischer Kohle gekocht. Das Resultat war eine völlig farblose Flüssigkeit. Um Fehlerquellen auszuschliessen, wurde ein Controlversuch angestellt. 100 ccm eiweissfreien Urins vom fieberfreien Menschen wurden mit 0,2 g Deuteroalbumose versetzt. Der Urin wurde nach Salkowski behandelt. Die Biuretreaction war deutlich. Ein anderer Theil des Niederschlages wurde mehrere Male mit thierischer Kohle gekocht. Die Biuretreaction war ebenso deutlich und nicht im Mindesten durch das Kochen mit Kohle beeinflusst worden. Bei den angestellten Versuchen wurde der Niederschlag übrigens, wenn es irgend anging, auch ausserdem ohne vorheriges Kochen mit Kohle untersucht.

Das Resultat war, mit einer Ausnahme, bei allen Versuchen negativ. Die Ausnahme (Versuch V) kommt nicht in Betracht. Das Nähere darüber ist beim Versuche selbst angegeben.

Hier die Versuche.

Temperaturerhöhung durch Wärmestich.

I. Versuch. Versuchsthier Kaninchen. Höchste Temperatur 41,4° C. Der gelassene Urin wird in Paraffinum liquidum aufgefangen; der durch Catheterisiren gewonnene wird der geringen Menge wegen nicht verwendet. Die Untersuchung nach Salkowski und durch Alkoholfällung fällt negativ aus.

Temperaturverlauf: 38,2. Operation: 41,4 41,1 40,6 40,4 39,5 39,2.

II. Versuch. Kaninchen vom I. Versuch. Beim Stich Abfliessen von Gehirnflüssigkeit. Höchste Temperatur 40,7° C. Der gelassene Urin wird in Paraffinum liquidum aufgefangen und nach Salkowski untersucht. Das Resultat ist negativ. Der durch Catheterisiren gewonnene Urin wird mit Alkohol gefällt. Die Biuretprobe ist negativ.

Temperaturgang: 39,2. Operation: 40,6 40,7 40,1 39,5.

III. Versuch. Das Kaninchen wurde zweimal vorher vergeblich gestochen. Höchste Temperatur 40,6° C. Urin wurde nicht gelassen, der durch Catheterisiren gewonnene wird mit Alkohol gefällt. Die Biuretreaction ist negativ.

Temperaturgang: 38,6. Operation: 39,5 40 40,3 40,6 40,6 40,5 40,6 40,2.

IV. Versuch. Das Kaninchen ist vorher noch nicht gestochen worden. Vor dem Wärmestich Catheterisation. Höchste Temperatur 41° C. Der in Paraffinum liquidum aufgefangene, gelassene Urin, wie der durch Catheterisiren gewonnene werden nach Salkowski gefällt. Das Resultat ist in beiden Fällen negativ.

Temperaturgang: 39. Operation: 40,5 40,6 41 41 41 40,9 40,9 40,5.

V. Versuch. Das Kaninchen wurde öfters vorher gestochen, ohne dass Temperaturerhöhung beobachtet werden konnte. Beim Stich fliesst Gehirnwasser ab. Höchste Temperatur 40,5° C. Urin wurde nicht gelassen, der durch Catheterisiren gewonnene wird mit Alkohol gefällt.

Die Biuretprobe ist schwach positiv. Auch die Probe mit Essigsäure-Ferrocyankalium fällt positiv aus. Die Trübung schwindet beim Erwärmen nicht. (Die Kochprobe kann nicht ausgeführt werden, da kein Urin mehr vorhanden war.) Die Biuretreaction rührt daher nicht von Albumosen, sondern von anderen Eiweisskörpern her. Das Thier macht entschieden einen kränklichen Eindruck. Der Urin wird einige Tage später mit Essigsäure-Ferrocyankalium untersucht und bleibt dabei völlig klar. Das Auftreten von Albuminurie kann nicht aufgeklärt werden. Jedenfalls spricht dieser Versuch nicht gegen die aus den anderen gewonnenen Resultate.

Temperaturgang: 38,4. Operation: 38,3 38,7 39 39,8 40,2 40,5 40,2 40.

VI. Versuch. Das Kaninchen reagirt auf den ersten Wärmestich. Beim Stich fliesst Gehirnwasser ab. Höchste Temperatur 40,6° C. Urin wird nicht gelassen, der durch Catheterisiren gewonnene wird mit Alkohol gefällt. Die Biuretprobe ergiebt negatives Resultat.

Temperatursteigerung durch erhöhte Aussentemperatur.

VII. Versuch. Das Kaninchen hat 24 Stunden vorher gehungert. Temperatur bei der letzten Messung Abends 9 h. 15 m. 40,7° C. Der Wärmeofen zeigt 39,6° C. In der Nacht erfolgt der Exitus des Kaninchens. Der gelassene Urin wird mit dem aus der aufgeschnittenen Blase entleerten zusammen nach Salkowsky untersucht. Die Biuretprobe ergiebt negatives Resultat.

VIII. Versuch. Höchste Temperatur 40,3° C. Das Kaninchen ist über 48 Stunden im Wärmeofen gewesen. Der im Paraffinum liquidum aufgefangene Urin wird nach Salkowsky und mit Alkoholfällung behandelt. Die Biuretprobe ist in beiden Fällen negativ.

IX. Versuch. Höchste Temperatur 40,8° C. Der in Paraffinum liquidum aufgefangene Urin wird nach Salkowsky behandelt. Das Resultat ist negativ. Der durch Catheterisiren gewonnene Urin wird mit Alkohol gefällt. Die Biuretprobe fällt negativ aus.

X. Versuch. Höchste Temperatur 41,6° C. Der in Paraffinum liquidum aufgefangene Urin wird nach Salkowsky behandelt. Das Resultat ist negativ. Der durch Catheterisiren gewonnene Urin wird mit Alkohol gefällt. Die Biuretprobe ergiebt negatives Resultat.

XI. Versuch. Das Kaninchen kommt 12 h. 15 m. mit einer Temperatur von 39,2° C. in den Wärmeofen, der 35° C. zeigt. Um 2 h. 45 m. ist die Temperatur des Thieres 41,8°, die des Ofens 38°, 3 h. 15 m. die des Thieres 40,0°, die des Ofens 37°. Abends 6 h. 30 m. zeigt der Ofen 37°; die Temperatur des Kaninchens ist 43,1°. Da das Thier dem Exitus nahe ist, wird es aus dem Ofen genommen und abgekühlt. Eine Viertelstunde später gemessen, ist die Temperatur 41,5°. Um 8 h. Abends wird catheterisirt. Der gewonnene Urin wird mit Alkohol gefällt. Das

Resultat ist negativ. Das Kaninchen wird nicht wieder in den Wärmeofen gesetzt, jedoch bleibt es weiter im Käfig. Der Urin wird noch in Paraffinum liquidum aufgefangen und mit dem schon am Tage gelassenen und dem am anderen Morgen um 9 h. durch Catheterisation gewonnenen nach Salkowski untersucht. Die Biuretprobe ergiebt negatives Resultat.

Es geht also aus diesen in ihren Resultaten übereinstimmenden Versuchen hervor, dass weder bei der Hyperthermie durch erhöhte Aussentemperatur, noch nach Wärmestich Eiweissderivate auftreten, die wir, vorbehaltlich einer eingehenderen Analyse, als Albumosen bezeichnen, und die beim Fieber vorkommen. Wir sind nicht der Meinung, dass man auf Grund dieses Befundes etwa berechtigt wäre, eine neue Eintheilung und Revision des Fieberbegriffes vorzunehmen, und möchten vielmehr diesen Befund vorläufig in Ermangelung eines besseren Unterscheidungsmerkmales zwischen diesen Hyperthermien und dem echten Fieber vorschlagen. Als Resultat dieser Arbeit können die Sätze aufgestellt werden:

1. Bei den Temperatursteigerungen durch erhöhte Aussentemperatur und nach Wärmestich findet, wenn auch der quantitative Eiweisszerfall vergrössert ist, keine Aenderung des qualitativen Eiweisszerfalles in dem Sinne des Auftretens von Albumosen statt.

2. Das Auftreten von Albumosen beim Fieber ist nicht der Hyperthermie zuzuschreiben.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Hofrath Stintzing für die Ueberlassung der Arbeit, sowie den Herren Prof. Krehl und Prof. Matthes für freundliche Unterweisung und Hülfe meinen Dank auszusprechen.

Berichtigungen.

S. 176: Das b) Zeile 4 v. u. ist zu streichen und vor das Wort „neuerdings“ Z. 2 v. u. zu setzen.

S. 191: Anm. 2) soll lauten: s. Pohl, Ueber die Oxydation des Methyl- und Aethylalkohols. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI, 1893, S. 281.

S. 194: Z. 4 v. oben statt: Phenylhydrazin lies: Phenylhydrazins.



GENERAL-REGISTER

ZUM

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE.

BAND XXXI—XL.

I. ORIGINAL-ARBEITEN.

II. Mitarbeiter.

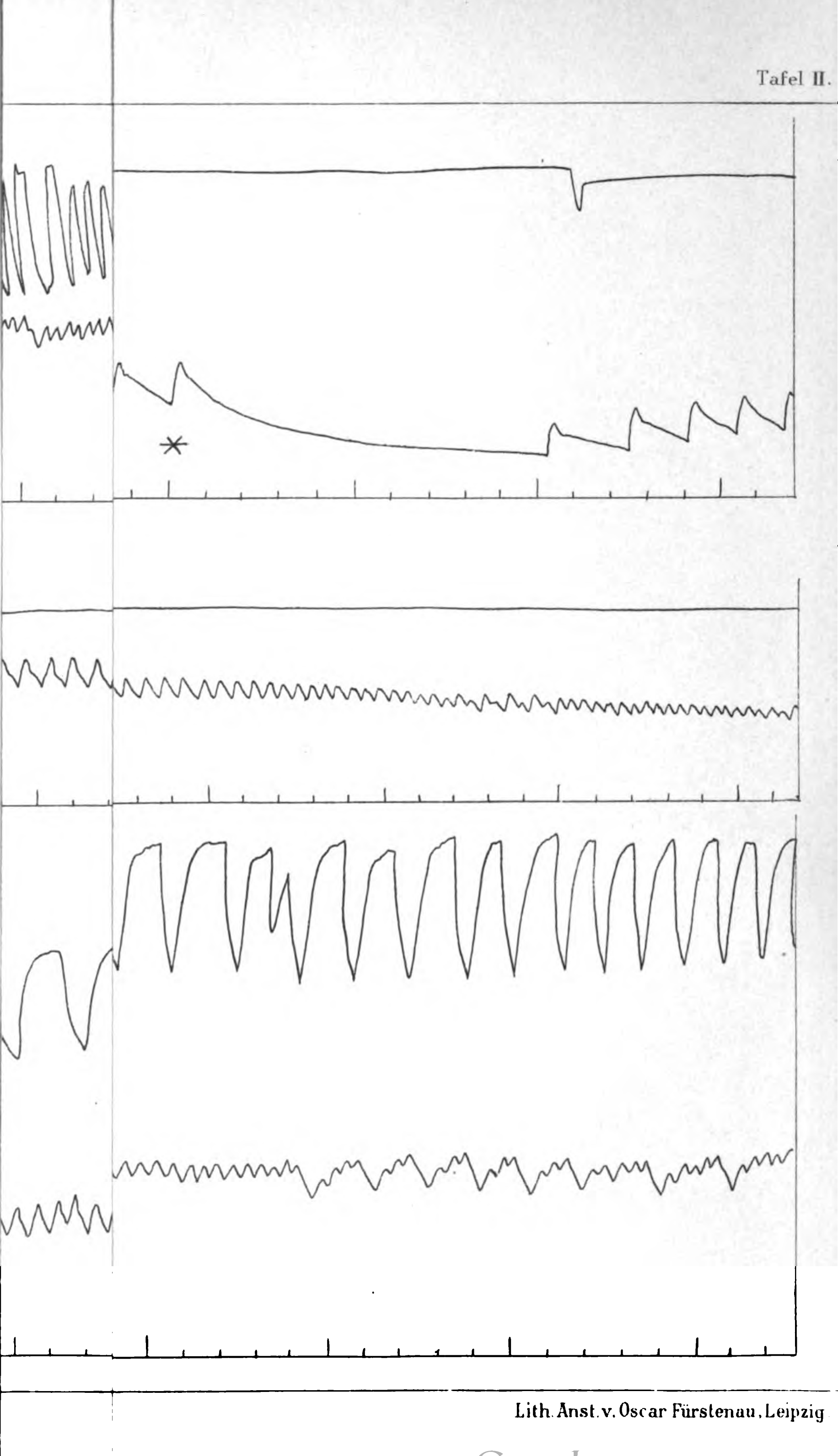


Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

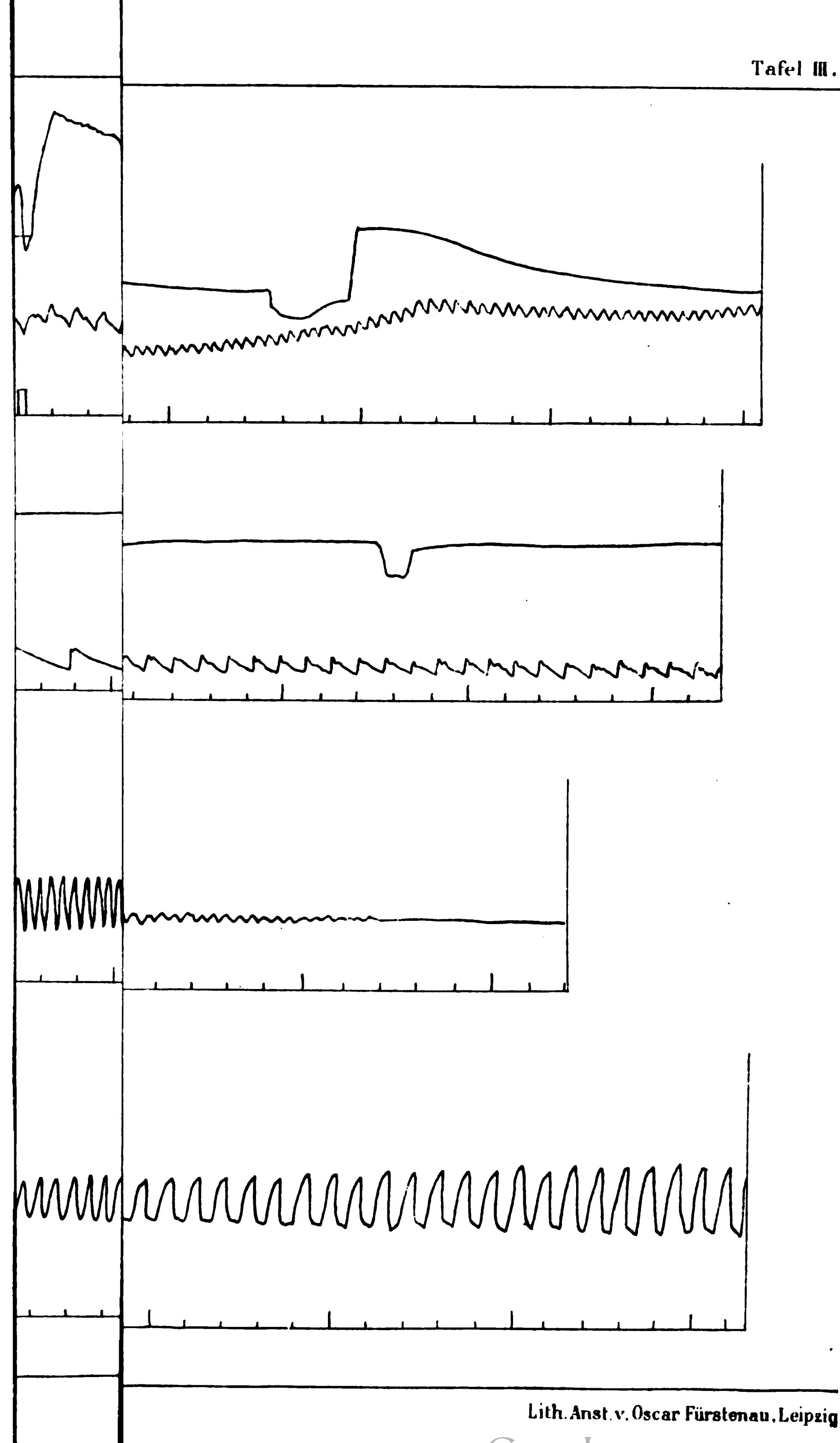
Tafel I.

Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig

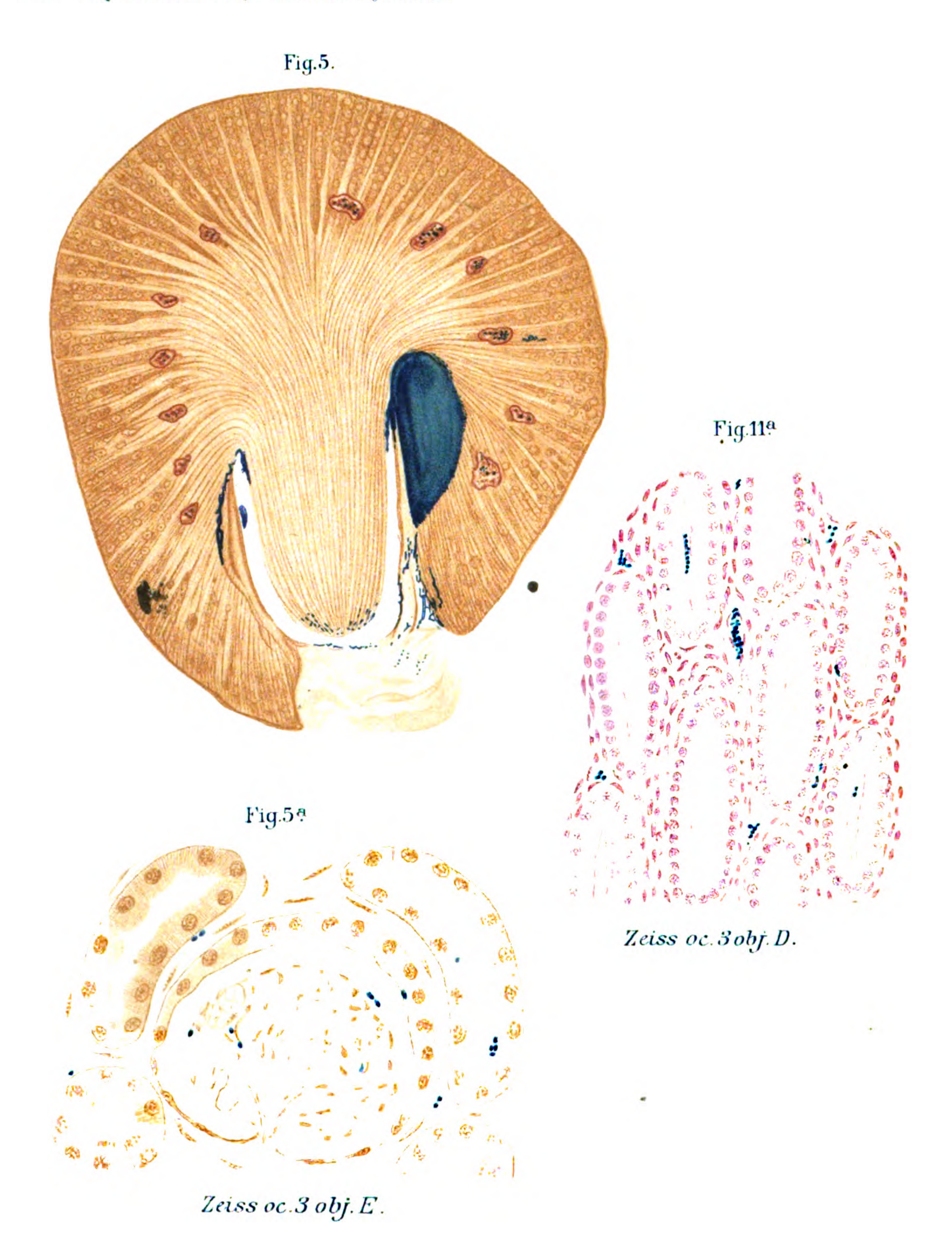
Tafel II.



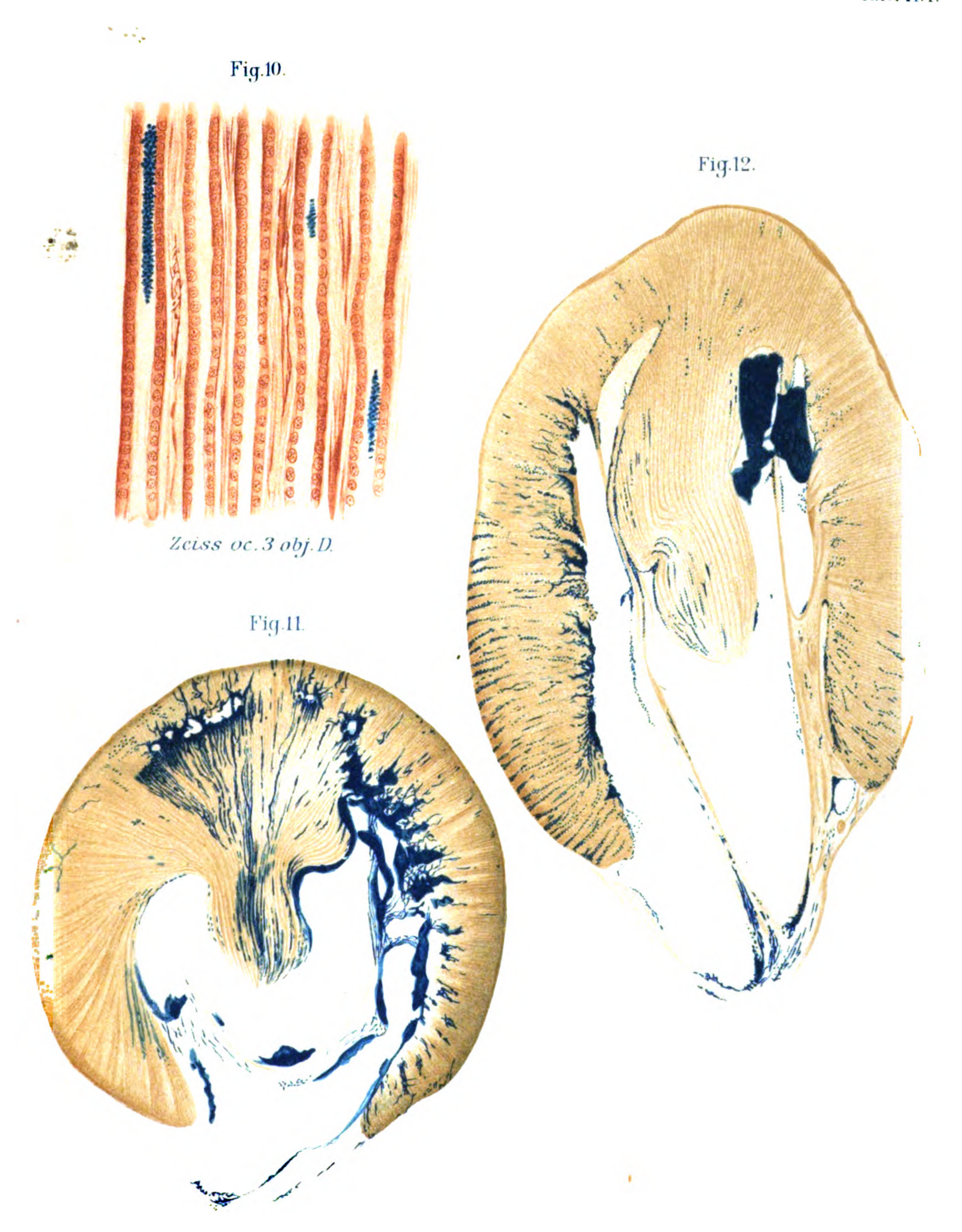
Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig



Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig



Verlag von F.C.W



W. Vogel in Leipzig.



